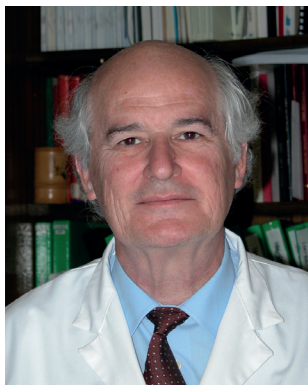




Antonio García García

Catedrático emérito del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Presidente de la Fundación Teófilo Hernando.

Lecanemab, donanemab y Alzheimer

En 2002 el profesor Luis Gandía y yo dedicamos la semana de la Escuela de Farmacología Teófilo Hernando al tema monográfico de la enfermedad de Alzheimer. La Escuela estuvo apoyada por Farmaindustria. En 2025, coincidiendo con la aparición de las primeras terapias neuroprotectoras, los profesores Juan Fortea, Luis Gandía y yo hemos vuelto a dedicar la semana de la Escuela a esta enfermedad. Esta Escuela nació en 1996 gracias al interés por el tema farmacoterápico del entonces rector de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo, profesor José Luis García Delgado. Como cada año, la Escuela ha contado con el apoyo de la Fundación Teófilo Hernando, cuyo director, Arturo García de Diego, ha tenido el gesto de otorgar varias becas para los alumnos. La UIMP, por supuesto, ha apoyado la Escuela desde su primera edición celebrada en 1996.

Un verano más hemos celebrado en la UIMP la Escuela de Farmacología Teófilo Hernando

En los años 90 del pasado siglo se vaticinaba que con el nacimiento del tercer milenio dispondríamos de una eficaz terapia para “controlar” el alzhéimer. Pero los ponentes de la Escuela-2002, de dentro y fuera de España, solo pudieron comentar las medicaciones meramente sintomáticas que por entonces estaban surgiendo, a saber: los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa que degrada la acetilcolina en la sinapsis colinérgica (donepezilo, rivastigmina y galantamina) y el bloqueante de los receptores NMDA para el glutamato, memantina. Esta medicación ha sido la única disponible durante el último cuarto de siglo. Y ello a sabiendas de que tenía efectos menores sobre la memoria y no frenaba o enlentecía la progresión del deterioro cognitivo

hasta sumergir al paciente en ese misterioso mundo del olvido y la demencia.

Recientemente, las agencias reguladoras han aprobado dos anticuerpos monoclonales frente a la proteína amiloide beta. Esta proteína, junto con una segunda proteína hiperfosforilada, fosfotau, constituyen los dos singulares marcadores patogénicos cuyos depósitos cerebrales ya describiera Alois Alzheimer en su paciente Auguste Deter hace 120 años, las placas seniles y los ovillos neurofibrilares. Esta reciente apertura a una eventual medicación neuroprotectora, capaz de frenar la progresión del alzhéimer, motivó la organización de este segundo curso veraniego sobre

La incipiente
aprobación
de los
anticuerpos
monoclonales
lecanemab y
donanemab
ha estado
precedida de
polémica.

alzhéimer, que discurrió a lo largo de la semana del pasado 14 de julio.

Una semana permite hablar de múltiples aspectos de la enfermedad de Alzheimer. Y se expusieron temas variopintos que definen la enfermedad, desde la clínica (Juan Fortea, Unidad de Memoria del Servicio de Neurología del Hospital Santa Cruz y San Pablo de Barcelona), factores de riesgo modificables y no modificables (David Baglietto, Universidad de Málaga), genética (Raquel Sánchez, Hospital Clínico, Barcelona), mejora de las variables de los ensayos clínicos (Eloy Rodríguez, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander), nuevas dianas farmacoterápicas (Valle Palomo, Instituto de Nanociencia, IMDEA, Madrid), situación actual de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y reposicionamiento de fármacos (Antonio García), el potencial de los nuevos fármacos agonistas de GLP1 (Alberto Lleó, Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, Barcelona), los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo y sangre para el diagnóstico (Marc Suárez-Calvet), la relación del síndrome de Down con el alzhéimer (Juan Fortea) o el tratamiento integral del paciente de alzhéimer (Mercé Boada, ACE Alzheimer Center, Barcelona). La exposición y discusión de todos estos temas dibujó un nítido cuadro sinóptico de esta compleja enfermedad. Ello permitió conocer la relevancia y el impacto que las nuevas medicaciones antiamiloides revisten. El doctor Pascual Sánchez-Juan, de la Fundación CIEN de Madrid, ilustró este tema, centrándose en los anticuerpos monoclonales anti-A β lecanemab y donanemab.

La hipótesis que sustenta la reducción de la carga amiloide beta como estrategia terapéutica para frenar la progresión de la enfermedad se ha sometido a escrutinio durante los últimos 25 años. Primero se

intentó reducir el amiloide inhibiendo su síntesis con pequeñas moléculas que se administraban oralmente, atravesaban la barrera hematoencefálica (BHE) y llegaban al cerebro. Los ensayos clínicos fueron negativos. Más tarde se recurrió a la inmunización activa utilizando como antígeno el propio amiloide beta, pero la toxicidad y los pobres resultados terapéuticos condujo a la sustitución de esta estrategia por la de inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales, proteínas de gran peso molecular que hay que administrar intravenosamente. Este tamaño dificulta su paso a través de la BHE y su llegada a cerebro; sin embargo, siempre se ha argumentado que con que pase la BHE un mínimo porcentaje del fármaco, basta para disminuir el número de placas de amiloide beta en el cerebro de los pacientes. Y ello (la hipótesis dice) sería suficiente para mejorar la cognición, frenar la progresión y estabilizar la enfermedad. Es más, si el anticuerpo se administrara en estadios presintomáticos, podría retrasarse la aparición de la enfermedad.

En su didáctica presentación, el doctor Pascual Sánchez-Juan resaltó primero los fracasos de los ensayos clínicos realizados con anticuerpos anti-amiloide beta de primera generación durante los últimos 20 años entre otros, bapineuzumab, solanezumab, gantenezumab, aducanumab y crenezumab. Estos estrepitosos fracasos sirvieron, sin embargo, para mejorar gradualmente los diseños de los ensayos clínicos con nuevos monoclonales. Así, dos anticuerpos de segunda generación, lecanemab y donanemab, sí que han proporcionado resultados alentadores.

El quid de la cuestión con esta medicación parece residir en la especie de amiloide beta frente a la que el anticuerpo muestra actividad, a saber: monómeros,

Los ensayos clínicos implican que la reducción rápida y drástica de las placas cerebrales de amiloide beta es necesaria para frenar la progresión del alzhéimer.

oligómeros, protofibrillas, fibras y placas. El lecanemab se une a varios subtipos mientras que el donanemab muestra preferencia por las placas. Los científicos que trabajan en el tema y los laboratorios farmacéuticos promotores opinan que el éxito de los monoclonales anti-amiloide beta de segunda generación se debe a esta selectividad por ciertas especies de amiloide beta. Independientemente de su mecanismo de acción a nivel molecular, la cuestión reside en la relevancia clínica de los resultados de los ensayos clínicos y en la capacidad de esta medicación para enlentecer el curso de la enfermedad. Estos ensayos clínicos se han publicado en los dos últimos años en revistas excelentes del tipo New England Journal of Medicine (lecanemab) o en el Journal of American Medical Association, JAMA (donanemab).

Los objetivos de los ensayos clínicos realizados en miles de pacientes en estadios incipientes de la enfermedad han sido fundamentalmente la disminución de la carga de amiloide monitorizada con pruebas de imagen PET (del inglés, positron emission tomography) y el enlentecimiento del deterioro cognitivo medido con escalas de memoria que han ido mejorándose con los años. El número de placas de amiloide beta en cerebro se cuantifica con PET y unidades centiloide; los sucesivos estudios han definido un nivel de reducción del número de placas por debajo del 25%. Ello se correlaciona con un enlentecimiento estadísticamente significativo del deterioro cognitivo, un indicador de la modificación del curso de la enfermedad, la neuroprotección. Es más, los estudios sugieren que cuanto más rápidamente se reduzcan los niveles de amiloide beta en cerebro (de pocos meses a semanas), mayor van a ser los efectos enlentecedores del

deterioro cognitivo.

La seguridad de los monoclonales se monitorizó con la aparición de reacciones adversas relacionadas con el amiloide beta, conocidas con el acrónimo ARIA (del inglés, A β -related imaging abnormalities), con edema cerebral y microhemorragias, que deben monitorizarse con resonancia magnética. Las reacciones adversas ARIA son más frecuentes en pacientes con genotipo APOE ϵ 4, que deben excluirse del tratamiento monoclonal.

La agencia reguladora estadounidense FDA ha sido más ágil en la aprobación de los anticuerpos monoclonales lecanemab y donanemab, en comparación con la agencia europea EMA, que aprobó el lecanemab pero rechazó el donanemab en marzo pasado; sin embargo, tras la evaluación de nuevos datos, la EMA también ha aprobado el donanemab recientemente.

Ralentizar la enfermedad en personas con alzhéimer incipiente es, sin duda, un gran logro. Y más que por la limitada eficacia de estos dos anticuerpos monoclonales, por el hecho esperanzador de haber encontrado un camino farmacoterápico hacia la neuroprotección y la estabilización de esta destructiva enfermedad. Es claro que los monoclonales han tenido gran éxito en varias enfermedades crónicas, ejemplos del cáncer, la artritis reumatoide o la psoriasis. ¿Por qué no en el alzhéimer?. El éxito pasa por seleccionar bien a los pacientes a tratar, según han establecido los ensayos clínicos (estadio incipiente de la enfermedad y carga de amiloide beta).

Los nuevos anticuerpos monoclonales anti-amiloide beta que se están investigando en distintas fases de los ensayos clínicos buscan una mayor

El alto coste de los monoclonales será un reto para los sistemas nacionales de salud europeos.

permeabilidad de la BHE, una más rápida reducción de la carga amiloide beta cerebral, una menor incidencia de reacciones ARIA y una más cómoda administración subcutánea, que no requiera las visitas al hospital.

Pero esta simple estrategia terapéutica frente a una sola diana (el amiloide beta) es improbable que pueda resolver el problema de la compleja enfermedad de Alzheimer en cuya patogenia figura la fosfotau, la activación de la microglía con neuroinflamación, el estrés oxidativo, la dishomeostasia del calcio y la perturbación metabólica mitocondrial. La combinación de medicaciones que actúen en varias de estas dianas es, probablemente, el futuro para el tratamiento más eficaz de esta impactante enfermedad.

Una última consideración que no por ello es menos relevante. Se relaciona con el alto costo de los anticuerpos monoclonales. Este tema despertó también una gran polémica cuando surgieron los monoclonales en otros campos terapéuticos. Pero en claro contraste con los monoclonales en el alzhéimer, en el caso de por ejemplo la psoriasis, el anti-TNF α infliximab posee efectos terapéuticos espectaculares en casos moderados y graves. Por otra parte, cabe preguntarse quién pagará los 30.000 euros anuales que probablemente cueste el tratamiento anual del paciente con alzhéimer incipiente, a base del lecanemab o donanemab. En el Reino Unido funciona una agencia conocida como NICE (acrónimo del inglés National Institute of Clinical Excellence). Tiene como misión la evaluación rigurosa de los nuevos tratamientos. En lo que respecta a los anticuerpos monoclonales lecanemab y donanemab para tratar el alzhéimer leve, la agencia NICE concluye que

el alto costo de esta medicación y la problemática que acompaña a su administración (visitas al hospital para practicar las infusiones intravenosas, monitorización del riesgo de reacciones ARIA con resonancia periódicas) no compensa su escaso efecto sobre la cognición. Por tanto, NICE ha desaconsejado la financiación de esta medicación por el Sistema Nacional Público de Salud del Reino Unido. El tiempo dirá qué opinan los sistemas de salud del resto de países de la Unión Europea, incluida España.

Antonio García García
antonio.garcia@ifth.es