

¿Tratamos la demencia tipo Alzheimer o la enfermedad de Alzheimer? Fármacos antidemenciales en la era de los biomarcadores

Do we treat dementia of the Alzheimer type or Alzheimer's disease? Anti-dementia drugs in the era of biomarkers

Guido Dorman^{1,2,3}, Santiago O'Neill², Franco Appiani², Ignacio Flores², María del Rosario Chiesa¹, Florencia Vallejos^{2,3}, Julian Bustin³

Resumen

Los tratamientos farmacológicos aprobados para la enfermedad de Alzheimer (EA) son sintomáticos y no modifican el curso de la enfermedad. Estos incluyen inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) y el antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato, memantina. Estos medicamentos fueron aprobados para la demencia de tipo Alzheimer (DTA) hace unos 20 años, basándose en ensayos clínicos centrados en la presentación clínica amnésica de la EA sin considerar biomarcadores o presentaciones clínicas atípicas de EA. Los nuevos biomarcadores que detectan amiloide y neurodegeneración nos han permitido evaluar cambios patológicos compatibles con la EA. Estos nuevos avances desde la perspectiva de los biomarcadores y clínicos han llevado a una actualización de los criterios diagnósticos, pasando de criterios exclusivamente clínicos a criterios híbridos: clínicos y basados en marcadores. Estos biomarcadores facilitan el diagnóstico precoz de la EA y otras demencias; sin embargo, a veces generan desafíos y replanteos en relación al tratamiento farmacológico adecuado. Sería útil implementar ensayos clínicos que evalúen la eficacia de los fármacos aprobados para la enfermedad de Alzheimer, en su momento con criterios de demencia tipo Alzheimer en función de los criterios diagnósticos actuales (perfil clínico y biomarcadores). Además, la actualización de la indicación de prescripción de IACE y memantina por parte de las autoridades regulatorias especificando con más detalle la población objetivo ayudaría a prescribir el mejor tratamiento posible a los pacientes sin aumentar los riesgos.

Palabras clave: Demencia tipo Alzheimer - Enfermedad de Alzheimer - Biomarcadores - Inhibidores de la acetilcolinesterasa - Memantina.

Abstract

Approved drug treatments for Alzheimer's disease (AD) are symptomatic and don't modify the disease course. These include acetylcholinesterase inhibitors (AChI) and N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, memantine. Around 20 years ago, these drugs were approved for Alzheimer type Dementia. This was based on clinical trials which inclusion criteria were focused on a clinical amnesic AD presentation. At that time, subjects with an atypical AD clinical presentation or biomarkers were not included in the pharmacological trials. New biomarkers that detect amyloid and neurodegeneration have allowed us to evaluate pathological changes compatible with AD. These new advances from a clinical and biomarkers perspective allowed a diagnostic criteria update; going from an exclusively clinical criteria to one that is hybrid: clinical presentation and biomarkers based criteria. New biomarkers facilitate the early diagnosis of AD and other dementias. However, they also generate new challenges and questions regarding the adequate pharmacological

RECIBIDO 3/6/2022 - ACEPTADO 22/7/2022

¹División Neurología, Hospital "J. M. Ramos Mejía", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Instituto de Neurociencias, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³Instituto de Neurología Cognitiva (INECO). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Autor de referencia:

Guido Dorman

guido.dorman@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0281-6153

treatment. There is a need for clinical trials that evaluate anti-dementia drug's efficacy based on current diagnostic criteria (clinical profile and biomarkers) and new practice guidelines. In addition, regulatory authorities should update AChI and memantine indications. This will help doctors to prescribe the best possible treatment for this specific population without increasing risks.

Keywords: Alzheimer's type Dementia - Alzheimer's disease - Biomarkers - Acetylcholinesterase inhibitors - Memantine.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, causada por cambios cerebrales específicos que generan síntomas cognitivos y conductuales que afectan las actividades de la vida diaria de las personas (Knopman et al., 2021).

La enfermedad de Alzheimer (EA) puede manifestarse con el cuadro clásico, con síntomas a predominio amnésicos (Demencia tipo Alzheimer (DTA)), pero también con diferentes síndromes cognitivos (variantes atípicas) (Dubois & Albert, 2004). El paciente puede tener predominantemente un deterioro del lenguaje (variante logopéica de la afasia progresiva primaria (APP-vl) (Bergeron et al., 2018), compromiso visual (atrofia cortical posterior (ACP)) (Crutch et al., 2017) o afectación frontal como variantes conductuales y disejecutivas (Ossenkoppele et al., 2017).

El *National Institutes of Health* (NIH) de los EE. UU., estableció la definición de biomarcador como aquellas sustancias con características biológicas, bioquímicas, antropométricas, fisiológicas, etc., objetivamente mensurables, capaces de identificar procesos fisiológicos o patológicos, o bien una respuesta a una intervención terapéutica. Los nuevos biomarcadores que detectan depósitos cerebrales de amiloide y *Tau*, a través de tomografía por emisión de positrones (PET cerebral con marcación amiloide y *Tau*), con dosaje de niveles de *Tau*, *p-Tau*, *Ab1-42* en líquido cefalorraquídeo y próximamente dosaje en sangre, nos han permitido evaluar si hay cambios patológicos compatibles con EA independientemente de la presentación clínica (Blennow & Zetterberg., 2018). Estos nuevos avances desde la perspectiva de los biomarcadores han llevado a una actualización de los criterios diagnósticos, pasando de criterios exclusivamente clínicos a criterios híbridos: clínicos y basados en marcadores (Dubois et al., 2021). Sin embargo, a pesar de que el uso de estos biomarcadores actualmente está ampliamente difundido en el ámbito de la investigación, sigue estando bastante limitados a casos específicos en la práctica asistencial (por ej. casos dudosos, pacientes jóvenes) (Atri et al., 2018).

Por otro lado, los tratamientos farmacológicos tradicionales aprobados para la EA son sintomáticos y no tienen evidencia de efecto sobre la patología de base de la EA. Estos incluyen a los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) y la memantina. El donepecilo, la rivastigmina y la galantamina actúan sobre las vías colinérgicas, retrasando la degradación de la acetilcolina, y están relacionados con la atención y el proceso de memoria. Estas drogas han demostrado leves mejoras sintomáticas en los déficits cognitivos y en el funcionamiento global en pacientes con demencia leve a moderada (Marucci et al., 2021). La memantina modula la neurotransmisión glutamatergica tratando de lograr la activación normal del receptor NMDA y bloquear la activación patológica asociada a la EA, lo que lleva a una optimización de las sinapsis, la potenciación a largo plazo, la plasticidad y la consolidación de la memoria en regiones como el hipocampo. A nivel clínico hay evidencia que produce un leve beneficio en la cognición, en las mediciones globales y una mejoría temprana en la conducta en pacientes con EA moderada a severa (Robinson & Keating, 2016).

Estos medicamentos fueron aprobados para la DTA hace unos 20 años, basándose en ensayos clínicos centrados solamente en la presentación clínica amnésica de la EA sin el uso de biomarcadores y sin la inclusión de personas con variantes atípicas de EA. Entonces no podemos dejar de cuestionarnos la eficacia y la correcta indicación de los tratamientos farmacológicos tradicionales para la enfermedad de Alzheimer.

¿Opinión de expertos?

El estudio IDEAS ha evaluado los cambios en las decisiones médicas con la utilización del PET con marcador amiloide en más de 16.000 pacientes. Este estudio demostró que alrededor del 35% de la prescripción de medicamentos para la enfermedad de Alzheimer aumenta después de una PET positivo, pero solo hay una interrupción de aproximadamente el 5% de estos medicamentos después de un resultado negativo del PET con marcador amiloide (Rabinovici et al., 2019).

Por otro lado, hemos preguntado a través de formularios de Google a veinticuatro especialistas en trastornos cognitivos de la Argentina sobre la prescripción de IACE en diferentes situaciones. La encuesta mostró que la mayoría de estos médicos prescriben estos medicamentos para la EA amnésica típica en función de los síntomas clínicos (83%), para las variantes atípicas de la EA con biomarcadores positivos (83%) y para las variantes atípicas de la EA en función de la presentación clínica (67%), pero solo el 35% continúa con el tratamiento con IACE en sujetos con presentación clínica amnésica y biomarcadores amiloides negativos (ver Figura 1).

Está claro que estos nuevos escenarios plantean preguntas sobre el manejo del caso y la prescripción del tratamiento.

¿Está justificado el uso de tratamientos sintomáticos aprobados en pacientes con patología compatible con EA, independientemente de la variante clínica de la EA?

Después de ensayos clínicos pivotaes con tratamientos sintomáticos, parece claro que los pacientes con variante amnésica típica o DTA y biomarcadores com-

patibles con la EA serían los candidatos ideales para recibir estos fármacos sintomáticos.

Ensayos con animales han demostrado que las vías colinérgicas tienen un papel en más de una región del cerebro, por lo que el aumento de la acetilcolina puede proporcionar algún beneficio en las variantes no amnésicas. Como ejemplo, en APP-vl, se ha demostrado una denervación colinérgica relevante (Mesulam et al., 2019).

Sin embargo, hay una falta de evidencia positiva real con estudios en humanos para prescribir IACE y memantina a pacientes con biomarcadores positivos de EA y variantes no amnésicas. Ciertos estudios específicos como DONIPAD, que evaluaron la eficacia del donepezilo en pacientes con PCA, no mostraron beneficios (Ridha et al., 2018).

En resumen, consideramos que hoy en día no existe evidencia sólida que apoye el uso de fármacos antidemenciales en variantes no amnésicas de la EA. Por lo tanto, debería replantearse la prescripción de estos fármacos con adecuados estudios de eficiencia en esta población.

¿Es correcto el uso de fármacos antidemenciales en pacientes con variante amnésica con biomarcadores negativos?

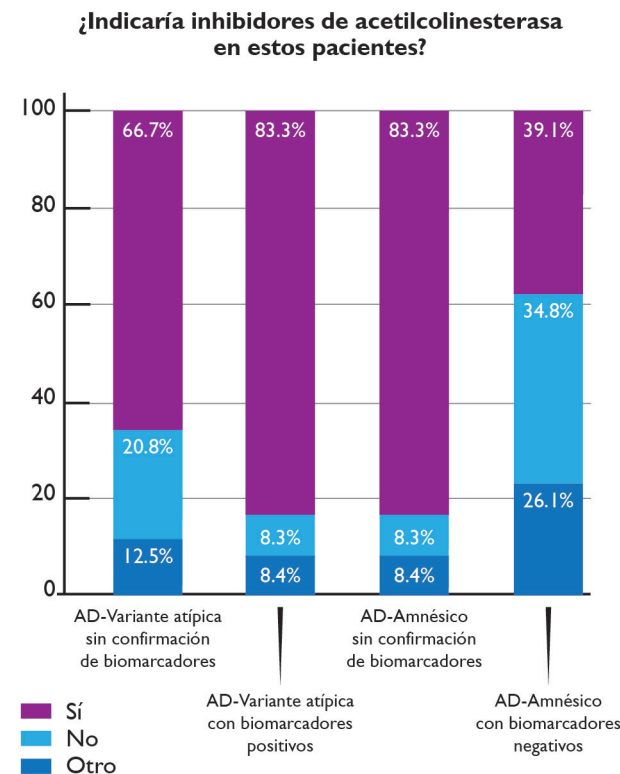
En los últimos años se han descrito nuevas enfermedades con un perfil clínico amnésico, pero con patología diferente a la EA, como la encefalopatía TDP-43 relacionada con la edad con predominio límbico (Nelson et al., 2019). Estas anomalías clínico-patológicas pueden ser difíciles de diferenciar de la EA en función de la presentación clínica.

No tenemos evidencia que apoye la prescripción de medicamentos contra la demencia en patologías que no sean EA, con excepción de la demencia con cuerpos de Lewy (Matsunaga et al., 2015). Sin embargo, teniendo en cuenta que los ensayos pivotaes de IACE y memantina se han incorporado sujetos basados en el fenotipo clínico y no en biomarcadores, algunos médicos consideran que esos estudios pueden haber incluido sujetos con DTA y no EA. Es decir que las indicaciones de medicamentos antidemenciales como la memantina y IACE debería ser para el fenotipo amnésico progresivo en lugar de la enfermedad de Alzheimer.

Conclusión

Los biomarcadores nos facilitan el diagnóstico precoz de la EA y otras demencias; sin embargo, a veces generan desafíos para la práctica diaria del médico.

Figura 1.



Sería útil implementar ensayos clínicos que evalúen la eficacia de los fármacos antidemenciales en función de los criterios diagnósticos actuales (perfil clínico y biomarcadores) y así como guías de uso de los mismos en estas situaciones para la práctica diaria.

Además, es necesario, la actualización de la indicación de IACE y memantina por parte de las autoridades reguladoras especificando con más detalle la población objetivo. Sin lugar a dudas, esto ayudaría a prescribir el mejor tratamiento posible a los pacientes sin aumentar los riesgos.

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

Referencias bibliográficas

- Atri, A., Hendrix, J., Carrillo, M., Dickerson, B. (2018). First Practice Guidelines For Clinical Evaluation Of Alzheimer's Disease And Other Dementias For Primary And Specialty Care. Acceso on line el 09/08/2018. <https://aaic.alz.org/downloads2018/sun-clinical-practice-guidelines.pdf>
- Bergeron, D., Gorno-Tempini, M. L., Rabinovici, G. D., Santos-Santos, M. A., Seeley, W., Miller, B. L., Pijnenburg, Y., Keulen, M. A., Groot, C., van Berckel, B., van der Flier, W. M., Scheltens, P., Rohrer, J. D., Warren, J. D., Schott, J. M., Fox, N. C., Sanchez-Valle, R., Grau-Rivera, O., Gelpi, E., Seelaar, H., ... Ossenkoppele, R. (2018). Prevalence of amyloid- β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. *Annals of neurology*, 84(5), 729–740. <https://doi.org/10.1002/ana.25333>
- Blennow, K., & Zetterberg, H. (2018). Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *Journal of internal medicine*, 284(6), 643–663. <https://doi.org/10.1111/joim.12816>
- Crutch, S. J., Schott, J. M., Rabinovici, G. D., Murray, M., Snowden, J. S., van der Flier, W. M., Dickerson, B. C., Vandenberghe, R., Ahmed, S., Bak, T. H., Boeve, B. F., Butler, C., Cappa, S. F., Ceccaldi, M., de Souza, L. C., Dubois, B., Felician, O., Galasko, D., Graff-Radford, J., Graff-Radford, N. R., ... Alzheimer's Association ISTAART Atypical Alzheimer's Disease and Associated Syndromes Professional Interest Area (2017). Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 13(8), 870–884. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.01.014>
- Dubois, B., & Albert, M. L. (2004). Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease?. *The Lancet. Neurology*, 3(4), 246–248. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00710-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00710-0)
- Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G. B., Rabinovici, G. D., Sabbagh, M., Cappa, S., Bejanin, A., Bombois, S., Epelbaum, S., Teichmann, M., Habert, M. O., Nordberg, A., Blennow, K., Galasko, D., Stern, Y., Rowe, C. C., Salloway, S., Schneider, L. S., Cummings, J. L., & Feldman, H. H. (2021). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *The Lancet. Neurology*, 20(6), 484–496. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)
- Knopman, D. S., Amieva, H., Petersen, R. C., Chételat, G., Holtzman, D. M., Hyman, B. T., Nixon, R. A., & Jones, D. T. (2021). Alzheimer disease. *Nature reviews. Disease primers*, 7(1), 33. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>
- Marucci, G., Buccioni, M., Ben, D. D., Lambertucci, C., Volpini, R., & Amenta, F. (2021). Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 190, 108352. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108352>
- Matsunaga, S., Kishi, T., Yasue, I., & Iwata, N. (2015). Cholinesterase Inhibitors for Lewy Body Disorders: A Meta-Analysis. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 19(2), pyv086. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv086>
- Mesulam, M. M., Lalehzari, N., Rahmani, F., Ohm, D., Shahidehpour, R., Kim, G., Gefen, T., Weintraub, S., Bigio, E., & Geula, C. (2019). Cortical cholinergic denervation in primary progressive aphasia with Alzheimer pathology. *Neurology*, 92(14), e1580–e1588. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007247>
- Nelson, P. T., Dickson, D. W., Trojanowski, J. Q., Jack, C. R., Boyle, P. A., Arfanakis, K., Rademakers, R., Alafuzoff, I., Attems, J., Brayne, C., Cogle-Gilchrist, I., Chui, H. C., Fardo, D. W., Flanagan, M. E., Halliday, G., Hokkanen, S., Hunter, S., Jicha, G. A., Katsumata, Y., Kawas, C. H., ... Schneider, J. A. (2019). Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain: a journal of neurology*, 142(6), 1503–1527. <https://doi.org/10.1093/brain/awz099>
- Ossenkoppele, R., Pijnenburg, Y. A., Perry, D. C., Cohn-Sheehy, B. I., Scheltens, N. M., Vogel, J. W., Kramer, J. H., van der Vlies, A. E., La Joie, R., Rosen, H. J., van der Flier, W. M., Grinberg, L. T., Rozemuller, A. J., Huang, E. J., van Berckel, B. N., Miller, B. L., Barkhof, F., Jagust, W. J., Scheltens, P., Seeley, W. W., ... Rabinovici, G. D. (2015). The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain: a journal of neurology*, 138(Pt 9), 2732–2749. <https://doi.org/10.1093/brain/awv191>
- Rabinovici, G. D., Gatzonis, C., Apgar, C., Chaudhary, K., Green, I., Hanna, L., Hendrix, J., Hillner, B. E., Olson, C., Lesman-Segev, O. H., Romanoff, J., Siegel, B. A., Whitmer, R. A., & Carrillo, M. C. (2019). Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Subsequent Change in Clinical Management Among Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia. *JAMA*, 321(13), 1286–1294. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2000>
- Ridha, B. H., Crutch, S., Cutler, D., Frost, C., Knight, W., Barker, S., Epie, N., Warrington, E. K., Kukkastenevmas, R., Douglas, J., & Rossor, M. N. (2018). A double-blind placebo-controlled cross-over clinical trial of DONIPAD In Posterior cortical atrophy due to underlying Alzheimer's Disease: DONIPAD study. *Alzheimer's research & therapy*, 10(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0363-1>
- Robinson, D. M., & Keating, G. M. (2006). Memantine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs*, 66(11), 1515–1534. <https://doi.org/10.2165/00003495-200666110-00015>