

QUID NOVI?

COLECCIÓN

Año 1, Vol. 1, Nº 2

CONFERENCIA INTERNACIONAL DE LA ASOCIACIÓN DE ALZHEIMER

Los Ángeles, 2019



Es una publicación de la



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

 Gador

Tonibral® XR

Memantina Clorhidrato 14-28 mg

EN LÍNEA CON LOS RECUERDOS

Liberación prolongada,
mayor adherencia.¹



PRESENTACIONES:

- **Tonibral® XR 14 mg:**
en envases de 30 cápsulas de liberación prolongada.
- **Tonibral® XR 28 mg:**
en envases de 30 cápsulas de liberación prolongada.



Para más información sobre TONIBRAL® XR
visite www.gador.com.ar

1. Bassil N et al. Memantine ER, a once-daily formulation for the treatment of Alzheimer's disease. Expert Opin Pharmacother 2010; 11(10):1765-1771.

Conferencia Internacional de la Asociación de Alzheimer *Los Ángeles, 2019.*



Dr. Ignacio Demey
Médico Especialista en Neurología,
Universidad de Buenos Aires.
Magister en Investigación Clínica
Farmacológica, Universidad Abierta
Interamericana; Médico Neurólogo
del Servicio de Neurología Cognitiva,
Neuropsicología y Neuropsiquiatría, FLENI;
Médico Neurólogo del Centro de Neurología
Cognitiva, Hospital Británico de Buenos Aires;
Coordinador de Neurología, IFSA y Clínica Las
Herás; Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Introducción

Este año, la Conferencia Internacional de la Asociación de Alzheimer (AAIC [*Alzheimer's Association International Conference*]) se llevó a cabo en la ciudad de Los Ángeles. Ubicada en el sur de California, esta ciudad de casi 4 millones de habitantes cuenta con extensas playas y gran cantidad de montes y cerros, conjugando diferentes paisajes. Con una intensa actividad científica, industrial, comercial y cultural, Los Ángeles es uno de los motores económicos más importantes de EE.UU. La AAIC, que cuenta con participantes y miembros de todo el mundo, representa el encuentro anual más importante de los profesionales que desarrollamos investigaciones en el campo de los trastornos cognitivos y conductuales.

Alteraciones del sueño y riesgo de trastornos cognitivos y demencia

Se presentaron diferentes estudios que relacionaron la presencia de una mala calidad de sueño con la enfermedad de Alzheimer (EA) y su fisiopatología, así como con otros tipos de demencia. Según algunos estudios, hasta el 50% de los adultos mayores informa tener diferentes tipos de trastornos del sueño. Estas manifestaciones suelen estar asociadas con alteraciones cerebrales específicas, las cuales pueden contribuir con la fisiopatología, por ejemplo, mediante el aumento del depósito de beta amiloide. Por el contrario, también se ha postulado que este tipo de síntomas podría ser consecuencia de la etiología del síndrome demencial asociado. En varias presentaciones se destacó a la apnea obstructiva del sueño (AOS) como un trastorno muy prevalente en la población que envejece, y que también puede aumentar el riesgo de deterioro cognitivo en general y de EA en particular. Ante la información de diferentes estudios epidemiológicos que demuestra que la prevención de deterioro cognitivo y demencia es posible en hasta 1 de cada 3 casos, comprender las asociaciones entre los trastornos del sueño y la EA y otras demencias puede permitir implementar estrategias de intervención complementarias a las ya conocidas, para retrasar el inicio o ralentizar la progresión de estas enfermedades.

El insomnio aumenta el riesgo de enfermedad de Alzheimer y demencia vascular: un estudio poblacional en Corea del Sur. El objetivo de este estudio fue investigar el riesgo de demencia por enfermedad de Alzheimer (DEA) y de demencia vascular (DV) en pacientes con insomnio en Corea del Sur. Se examinó la relación entre el insomnio y el riesgo de demencia, así como con la mortalidad y el ingreso a geriátricos, por medio del análisis de subgrupos. Se incluyeron 2 796 871 pacientes diagnosticados de insomnio entre 2007 y 2014. También se analizaron 5 593 742 controles pareados por diferentes características demográficas. Se controlaron diferentes factores de riesgo vascular y antecedentes patológicos. Los pacientes con insomnio mostraron mayor incidencia de DEA que los controles (razón de tasas de incidencia ajustada [*incidence rate ratio*, IRR]: 1.73 [IC 95%: 1.72 a 1.75]) y de DV (IRR: 2.1 [IC 95%: 2.06 a 2.14]). El riesgo de presentar DEA y DV en el grupo con insomnio fue mayor en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Los pacientes con DEA y DV en el grupo con insomnio mostraron mayor tasa de mortalidad que el grupo sin insomnio (*hazard ratio* [HR]: 1.066 [IC 95%: 1.038 a 1.095])



para DEA, HR: 1.077 [IC 95%: 1.011 a 1.147] para DV). Por otro lado, los pacientes con demencia e insomnio mostraron mayor riesgo de ser admitidos a un geriátrico que los controles (HR: 1.242 [IC 95%: 1.205 a 1.279] para DEA, HR: 1.208 [IC 95%: 1.126 a 1.295] para DV). Como conclusiones de este estudio poblacional, con un gran número de casos incluidos, se informó que, en los pacientes con insomnio, existe mayor riesgo de presentar DEA o DV, y que aquellos con DEA y DV que presentan trastornos del sueño pueden tener mayor mortalidad y mayor admisión a centros de tercer nivel y geriátricos que los controles.

En varias presentaciones se destacó a la apnea obstructiva del sueño como un trastorno muy prevalente en la población que envejece, y que también puede aumentar el riesgo de deterioro cognitivo en general y de enfermedad de Alzheimer en particular.

Apnea obstructiva del sueño e integridad cerebral en el envejecimiento: un estudio multimodal con neuroimágenes.

Como se ha mencionado antes, cada vez más trabajos científicos señalan que la AOS se asocia con aumento de riesgo de presentar deterioro cognitivo, así como con la presencia de biomarcadores de EA. En este estudio se analizó la relación de la AOS con cambios a nivel de imágenes, tanto estructurales como funcionales y moleculares. Se incluyeron 85 adultos mayores, no afectados cognitivamente (media de edad: 69.2 ± 3.8 años). Mediante polisomnografía se midieron el índice de apnea-hipopnea (IAH) y el índice de desaturación de oxígeno $\geq 3\%$ (IDO). Utilizando imágenes de resonancia magnética de alta resolución se tomaron medidas volumétricas de la sustancia gris (SG), de la sustancia blanca (SB) y de los hipocampos. También se utilizó tomografía por emisión de positrones (PET) para medir perfusión cerebral y carga de amiloide, por medio de la administración temprana y tardía del biomarcador amiloideo florbetapir. Se realizaron análisis de regresión múltiple entre IAH, IDO y los resultados de las técnicas de neuroimágenes mencionadas. Con el análisis de los resultados, los pacientes con mayor IAH presentaron menor perfusión en el tálamo y en los núcleos caudados, así como menor volumen de SB en la radiación talámica anterior y el *genu* del cuerpo calloso ($p < 0.001$). En relación con los volúmenes de SG, los pacientes con mayor IAH presentaron menos volumen en las regiones frontales medias e inferiores y temporales inferiores ($p < 0.005$). Con respecto a la carga amiloidea, los pacientes con AHI más alto mostraron más carga amiloide en los giros lingual y fusiforme, así como en el precúneo y en las regiones frontales. En relación con el IDO, un mayor índice se relacionó con menor perfusión en las áreas frontales ($p < 0.001$), con menor volumen de SG en el polo temporal izquierdo ($p < 0.005$) y menor volumen de SB a nivel del fascículo uncinado y del fascículo longitudinal inferior ($p < 0.005$) (Figura 1). No se encontró asociación entre el IDO y la carga de amiloide cerebral medida por florbetapir; tampoco el AHI ni el IDO se asociaron significativamente con las mediciones de los volúmenes hipocámpales. Entre las conclusiones de este estudio, se debe destacar que, en adultos mayores, el nivel de gravedad de la AOS se asoció con alteraciones estructurales, funcionales y metabólicas en regiones cerebrales de gran importancia en la fisiopatología de diferentes tipos de demencia, entre las que se destaca la EA.

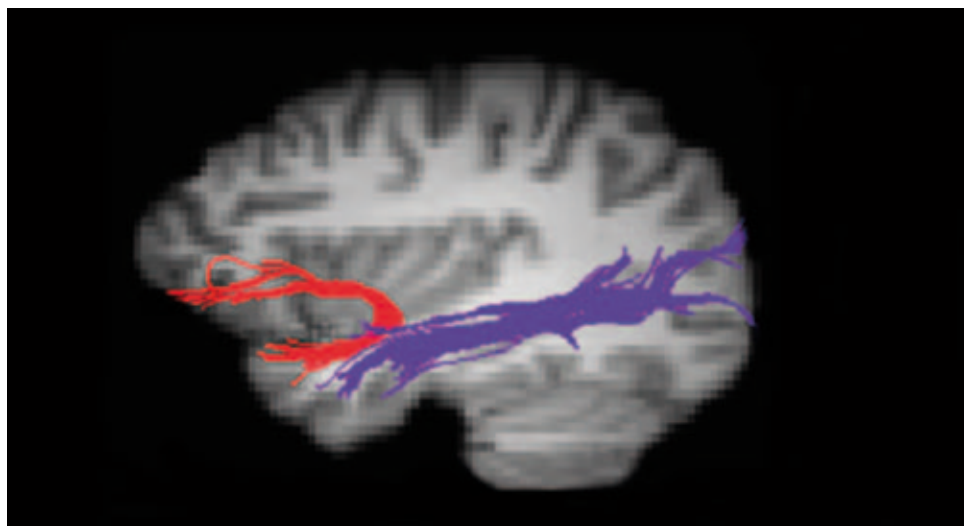


Figura 1. Tractografía por resonancia magnética que muestra el fascículo uncinado (rojo) y el fascículo longitudinal inferior (violeta). Los pacientes con mayor índice de desaturación de oxígeno ($\geq 3\%$) mostraron menor volumen en estos tractos ($p < 0.005$).

Fuente: Andre C, et al. Obstructive Sleep Apnea Severity and Brain Integrity in Ageing: A Multimodal Neuroimaging Study. Abstract ID: 31968; AAIC Alzheimer's Association International Conference 2019.

Bibliografía

- Andre C, et al. Obstructive Sleep Apnea Severity and Brain Integrity in Ageing: A Multimodal Neuroimaging Study. Abstract ID: 31968; AAIC Alzheimer's Association International Conference 2019.
- Baek MS, et al. Insomnia Increases the Risk of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia: A Nationwide Population-Based Study in South Korea. Abstract ID: 30501; AAIC Alzheimer's Association International Conference 2019.

Hacia la utilización clínica de biomarcadores amiloides en sangre

La medida y cuantificación de beta amiloide ($A\beta$) 42, p-tau y t-tau en el líquido cefalorraquídeo (LCR), y la evaluación mediante PET del depósito de amiloide cerebral revolucionó el modo de estudiar la EA, permitiendo detectar en vivo, y en estadios presintomáticos, esta alteración. El próximo paso para la detección del amiloide, que implicaría menor complejidad para obtención de las muestras y menor costo, está orientado a la detección de biomarcadores en la sangre. Este tipo de estudios posibilitaría un importante avance hacia un diagnóstico confiable, un mejor indicador del pronóstico y una monitorización de la respuesta a nuevas moléculas más eficiente en ensayos clínicos controlados, entre otros beneficios. Muchos de los estudios realizados hasta la fecha no lograron obtener resultados confiables que pudieran correlacionar los niveles de alteración amiloidea (cerebral) y periférica (sangre), hecho que puede tener relación con la compleja dinámica de circulación de moléculas entre los diferentes compartimentos corporales. En los últimos años, varios estudios que utilizaron la tasa $A\beta_{42}/40$ en plasma mostraron que un descenso en el resultado de este índice se vincula con el depósito cerebral de amiloide y con la EA. Asimismo, otras técnicas de alta sensibilidad han abierto nuevas posibilidades que permiten augurar un futuro optimista, en el corto plazo, hacia la detección de amiloide en sangre en pacientes afectados.

La posibilidad de contar, a futuro, con la detección de biomarcadores en la sangre, posibilitaría un importante avance ya que implicaría menor complejidad para obtención de las muestras y menor costo.

Ensayos de plasma automatizados como pruebas de detección temprana de enfermedad amiloide β relacionada con la enfermedad de Alzheimer. Este trabajo consta de dos estudios prospectivos y multicéntricos. En la primera cohorte se incluyeron 842 adultos mayores de

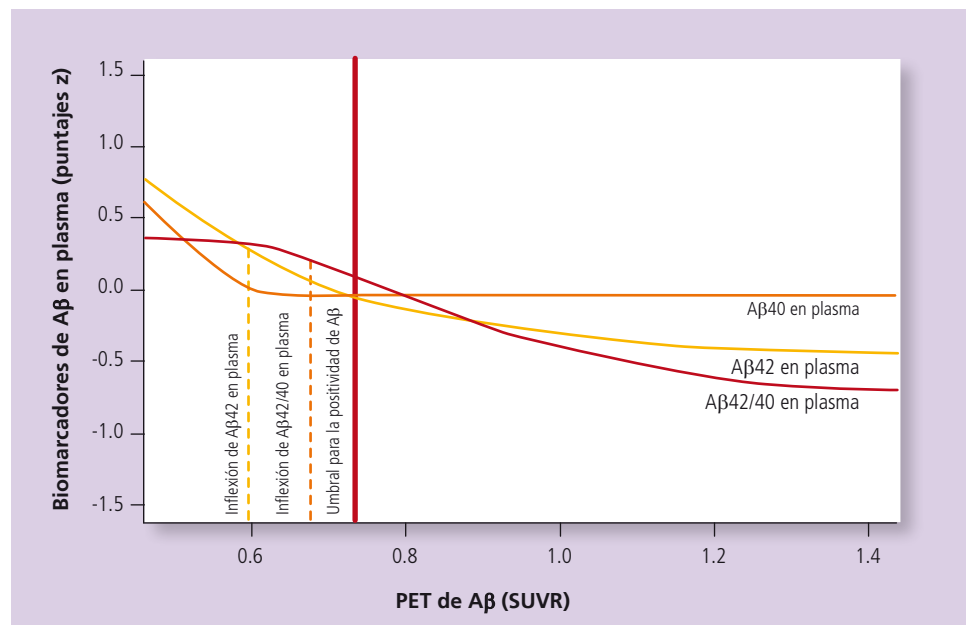


Figura 2. Niveles de $A\beta$ plasmático en relación con la detección cerebral de $A\beta$ utilizando PET.

Fuente: Hansson O, et al. Fully Automated Plasma Assays as Screening Tests for Early Alzheimer-Related β -Amyloid Pathology. Abstract ID: 29159; AAIC Alzheimer's Association International Conference 2019.

$A\beta$, amiloide β ; PET, tomografía por emisión de positrones; SUVR, standardized uptake value ratio.



nacionalidad sueca, de los cuales 513 no estaban afectados cognitivamente, 265 tenían deterioro cognitivo leve (DCL) y 64, DEA. En el segundo estudio se incluyeron 237 participantes adultos mayores de origen alemán (34 controles, 109 con DCL y 94 con DEA). Se utilizó la relación Aβ42/Aβ40 como estándar de referencia para el estado de Aβ cerebral. Se midieron en plasma Aβ42, Aβ40 y tau con técnicas ultrasensibles. La asociación con PET amiloidea se examinó en una submuestra de la primera cohorte (n = 409). Al analizar los resultados se encontró que los niveles de Aβ42 y Aβ40 en plasma pudieron predecir el estado de Aβ, con un área bajo la curva (ABC) de 0.80 (IC 95%: 0.77 a 0.83). Se encontró que los niveles de Aβ en plasma se reducían significativamente antes de que la PET amiloidea alcanzara el umbral de positividad para Aβ (Figura 2).

De manera similar a lo informado en el LCR, el nivel de Aβ42 en plasma disminuyó antes que el cociente Aβ42/Aβ40. Como conclusiones, se puede destacar que en este estudio se encontró una buena correlación entre los niveles de Aβ en sangre en diferentes estadios de la EA. También se destaca que los niveles de Aβ en plasma se comportan de manera similar a los de Aβ en el LCR, ya que los valores comienzan a disminuir antes de que se alcance la positividad para Aβ en la PET, con lo que estas técnicas pueden, en un futuro cercano, aportar información de manera fácilmente accesible en estadios precoces.

La medición con técnicas ultrasensibles de la relación en plasma de Aβ42/Aβ40 puede ser una herramienta de gran utilidad como prueba de detección precoz de la EA.

Los niveles de amiloide β en sangre predicen la conversión en la tomografía por emisión de positrones. Este estudio longitudinal se basó en que, como ya se ha mencionado, la relación en plasma de Aβ42/Aβ40 es muy precisa para la detección de placas amiloides, tanto en individuos asintomáticos como en pacientes sintomáticos. También se ha puesto de manifiesto que los cambios en el seguimiento longitudinal de estos valores pueden informar sobre el diagnóstico, el pronóstico y la fisiopatología de la EA en cada paciente en particular. Se analizaron muestras del amiloide plasmático, de LCR y resultados de PET amiloide de varias cohortes, incluyéndose un total de 158 participantes. Se analizaron muestras de manera repetida para cada individuo, con el fin de determinar la relación entre estas variables y los estudios a lo largo del tiempo. Los autores encontraron que la relación en plasma de Aβ42/Aβ40 mostró una

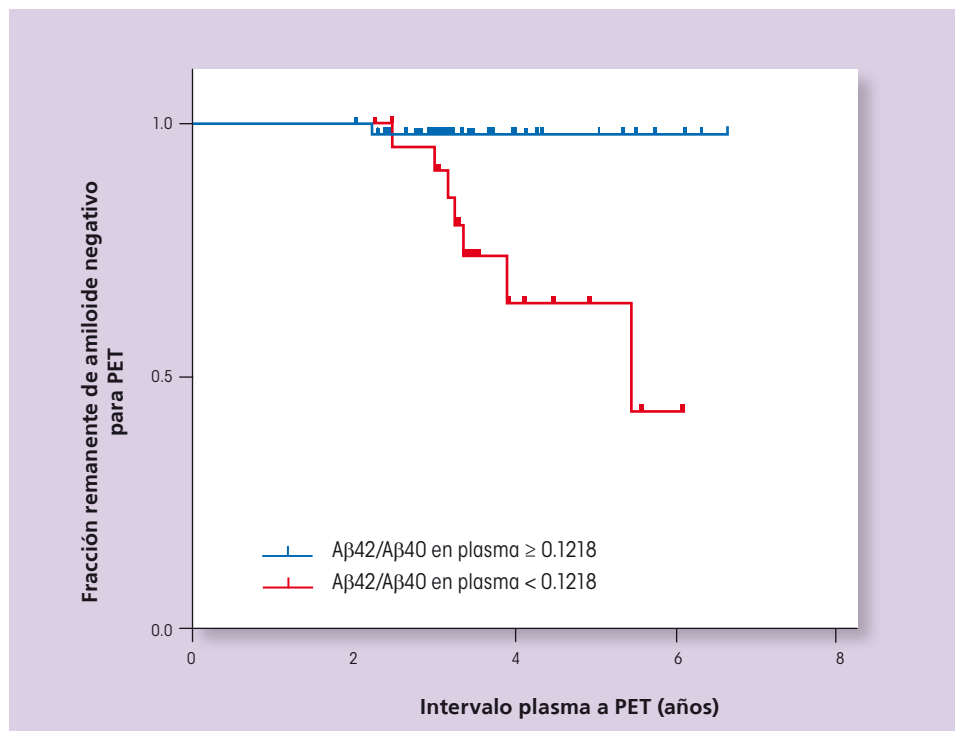


Figura 3. Evolución en el tiempo de la PET según los valores iniciales en plasma de la relación Aβ42/Aβ40.

Fuente: Bateman R, et al. Blood Amyloid-Beta Predicts Amyloid PET Conversion. Abstract ID: 29155; AAIC Alzheimer’s Association International Conference 2019.
PET, tomografía por emisión de positrones.

fuerte concordancia con PET amiloide (curva ROC ABC = 0.88). Al combinar con la edad y el estado de la apolipoproteína β_4 , la concordancia alcanzó niveles altamente precisos en relación con la PET amiloide (ROC ABC = 0.94). Al analizar los datos de manera prospectiva, los valores de la relación en plasma de $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ permitieron predecir la conversión a PET positiva en individuos con un resultado negativo al inicio del estudio, lo que muestra en los individuos con niveles de $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ menores de 0.1218 un riesgo 15 veces mayor de conversión en la PET ($p = 0.01$) (Figura 3). Como conclusiones de este trabajo, se puede mencionar que la medición con técnicas ultrasensibles de la relación en plasma de $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ puede ser una herramienta de gran utilidad como prueba de detección precoz, incluso algunos años antes de que se pueda detectar el depósito amiloideo por PET.

Bibliografía

- Bateman R, et al. Blood Amyloid-Beta Predicts Amyloid PET Conversion. Abstract ID: 29155; AAIC Alzheimer's Association International Conference 2019.
- Hansson O, et al. Fully Automated Plasma Assays as Screening Tests for Early Alzheimer-Related β -Amyloid Pathology. Abstract ID: 29159; AAIC Alzheimer's Association International Conference 2019.

El deterioro cognitivo subjetivo

Es importante el diagnóstico precoz y acertado del deterioro cognitivo subjetivo, porque podría permitir seleccionar individuos en riesgo de evolucionar a un deterioro cognitivo leve e iniciarse un tratamiento para retrasar el pasaje hacia estadios de mayor gravedad.

El deterioro cognitivo subjetivo (DCS) hace referencia a los individuos que notan que sus funciones mentales superiores no funcionan tan bien como antes, pero que en la evaluación cognitiva objetiva muestran resultados acordes con los esperados para su edad y escolaridad. En estudios epidemiológicos, su prevalencia e incidencia suelen ser muy variables, en relación con las herramientas y los criterios utilizados para su detección. A lo largo de la Conferencia se presentaron trabajos que postularon que el DCS podría representar el primer estadio clínico sintomático en diferentes etiologías de demencias. Por otro lado, se destacó que en los pacientes con quejas cognitivas es habitual la coexistencia de sintomatología a nivel afectivo, que puede ser, en ocasiones, una variable de confusión para su correcta detección. El diagnóstico precoz y acertado del DCS podría permitir seleccionar individuos en riesgo de evolucionar a DCL, pudiendo su inclusión en ensayos con nuevas moléculas o en estudios con estrategias intensivas no farmacológicas enlentecer el pasaje hacia estadios de mayor gravedad dentro del espectro de los trastornos cognitivos de etiología degenerativa.

Prevalencia de deterioro cognitivo subjetivo en una cohorte de envejecimiento española.

En este trabajo, el objetivo fue determinar la prevalencia y las características clínicas de los pacientes con DCS, en un grupo de individuos españoles que asistieron a atención primaria, y compararlas con sujetos controles. Se incluyeron 214 participantes cognitivamente normales, 48 hombres y 166 mujeres, en los que se diagnosticó DCS. Las quejas cognitivas subjetivas (QCS) se midieron con la versión en español del cuestionario *Memory Failures of Everyday* (MFE), y se verificó su persistencia en los últimos seis meses. Se consideraron las QCS como significativas cuando el puntaje del MFE fue ≥ 1.5 desviación estándar (DE) por debajo del establecido para la edad. De los 214 participantes, 26 (12.14%) cumplieron con los criterios para DCS (edad 63.93 ± 7.51 años, escolaridad 11.88 ± 5.5 años). Los 188 participantes (87.85%) que no cumplieron con los criterios de DCS se consideraron como individuos controles (edad 65.4 ± 8.93 años, escolaridad 11.73 ± 5.63 años). Al analizar las diferentes variables entre los controles y los pacientes con DCS, solamente se encontraron diferencias significativas en parámetros afectivos y conductuales, mostrando los individuos con DCS mayores rasgos depresivos ($p = 0.05$) y mayor puntaje en el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) ($p = 0.04$). En relación con las conclusiones de este trabajo, se encontró que, utilizando escalas validadas y correctamente seleccionadas, la prevalencia fue menor que la informada en otros estudios. Asimismo, únicamente se encontraron diferencias entre los dos grupos en las escalas afectivas y conductuales, sin registrarse diferencias entre los pacientes con DCS y los controles en las otras variables demográficas y cognitivas analizadas. Este estudio resalta la gran importancia de un correcto tamizaje y de una oportuna detección de los síntomas afectivos en los pacientes con QCS, ya que estos pueden ser una variable de confusión en la inclusión de ensayos con nuevas moléculas.



Perfiles neuropsicológicos en el deterioro cognitivo subjetivo y riesgo de progresión a deterioro cognitivo leve. En varios estudios se ha descrito que existen características clínicas en los pacientes con DCS que se asocian con mayor probabilidad de progresión a DCL o demencia. En este trabajo se buscó determinar qué dominios en los perfiles neuropsicológicos se pueden asociar con mayor riesgo de DCL entre los pacientes con DCS. Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los individuos con diagnóstico de DCS y evaluaciones neurocognitivas completas. Se analizaron funciones cognitivas específicas, como memoria episódica, lenguaje, visuopercepción y funciones ejecutivas. Según el desempeño obtenido por cada individuo, los puntajes del dominio cognitivo se dividieron en dos grupos: aquellos con puntaje superior al promedio (percentil ≥ 50) y aquellos con puntaje inferior al promedio (percentil < 50). El riesgo de progresión a DCL se evaluó con el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se analizó un total de 79 pacientes con diagnóstico de DCS, y se los siguió en su evolución por al menos 3 años, con una duración media de seguimiento de 4.0 años. Durante el tiempo de control mencionado, 65 pacientes se mantuvieron con DCS (DCS estable) y 14 progresaron a DCL (DCS progresivo). Los puntajes iniciales del *Mini-Mental State Examination* (MMSE) fueron más bajos en el grupo de DCS progresivo que en el grupo de DCS estable, pero la diferencia no fue significativa (27.1 en DCS estable y 25.4 en DCS progresivo, $p = 0.106$). Con respecto a las funciones cognitivas específicas, únicamente el menor puntaje medio inicial en la memoria episódica se asoció con mayor riesgo de progresión a DCL (HR: 4.11, IC 95%: 1.28 a 13.19, $p = 0.018$). Los menores puntajes en lenguaje, visuoespacialidad y funciones ejecutivas no se vincularon con mayor riesgo de DCL. Como conclusiones de este trabajo, se puede mencionar que, en pacientes con DCS, el menor puntaje en la memoria episódica en la evaluación inicial se asocia con riesgo de progresión a DCL.

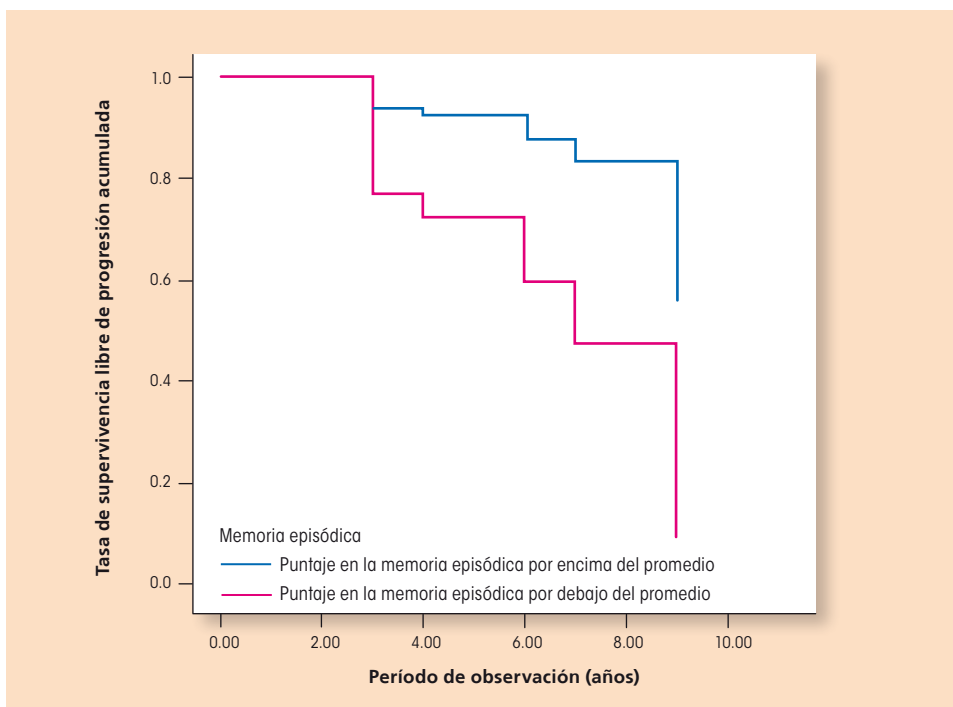


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de probabilidad de progresión de deterioro cognitivo subjetivo (DCS) a deterioro cognitivo leve (DCL) según el puntaje obtenido en la memoria episódica en la evaluación cognitiva inicial.

Fuente: Suh J, et al. Neuropsychological Profiles of Subjective Cognitive Decline and Risk of Progression. Abstract ID: 32209; AAIC Alzheimer’s Association International Conference 2019.

Bibliografía

- Pereiro A, et al. Prevalence of Subjective Cognitive Decline in the Compostela Aging Study Primary Care Center Cohort. Sociodemographic, Cognitive and Affective Profiles. Abstract ID: 29161; AAIC Alzheimer’s Association International Conference 2019.
- Suh J, et al. Neuropsychological Profiles of Subjective Cognitive Decline and Risk of Progression. Abstract ID: 32209; AAIC Alzheimer’s Association International Conference 2019.

El sistema de clasificación y estadificación A/T/N en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

El marco de clasificación A/T/N –donde A significa amiloide, T corresponde a tau y N a neurodegeneración– proporciona un esquema de clasificación basado en biomarcadores, e implica una serie de etapas para describir la progresión de la EA. Desde su planteo inicial, este sistema estuvo abierto a adaptaciones e incorporaciones que pudieran mejorar su precisión diagnóstica y pronóstica. Las modificaciones podrían incluir nuevos biomarcadores amiloides, de tau o de neurodegeneración para mejorar la información pronóstica, o enfocarse en los niveles de biomarcadores por debajo del umbral para fomentar una identificación más temprana del riesgo. La gran utilidad de la estadificación A/T/N es que permite describir con precisión la progresión típica de la EA, pero la incorporación de biomarcadores adicionales y de eventuales modificaciones pueden ser de gran importancia para abrir el espectro hacia formas de evolución atípicas de la EA, así como para marcar el camino hacia el diagnóstico presintomático y específico dentro del grupo de afecciones no Alzheimer, llamado SNAP (*Suspected non Alzheimer's Pathology*).

Evolución del depósito de amiloide, de la neurodegeneración y de la cognición en adultos mayores con diferentes perfiles A/T/N. En este estudio, se buscó determinar si los valores iniciales y longitudinales del deterioro cognitivo dentro del continuo de la EA, definido por A/T/N,

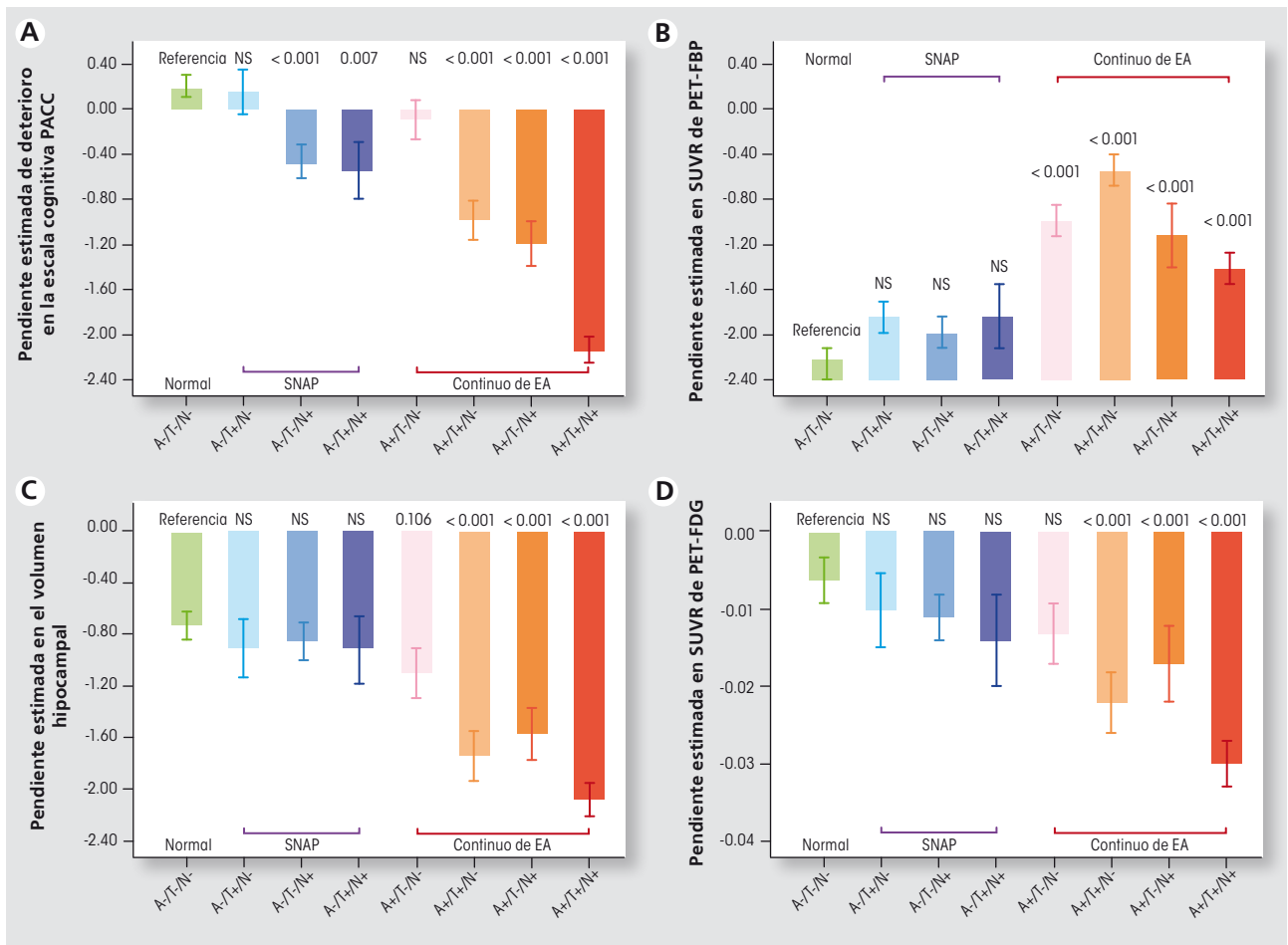


Figura 5. Evolución según los diferentes perfiles A/T/N.

Fuente: Guo T, et al. Longitudinal amyloid, neurodegeneration and cognition in pre-dementia elderly individuals with different ATN profiles. Abstract ID: 35438; AAIC Alzheimer's Association International Conference 2019.

A, amiloide; T, tau; N, neurodegeneración; NS, no significativo; SNAP, sospecha de no tener Alzheimer en anatomía patológica; PET, tomografía por emisión de positrones; SUVR, *standardized uptake value ratio*; EA, enfermedad de Alzheimer.



son congruentes con la trayectoria propuesta. Asimismo, se compararon también los cambios entre el nivel basal y el seguimiento longitudinal a nivel del depósito de amiloide, del volumen del hipocampo y del metabolismo cerebral medido por PET con 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG), tanto en pacientes a lo largo del continuo A/T/N como en individuos con sospecha de no tener Alzheimer patológico (SNAP). Los autores dividieron su muestra de 714 personas en estadio de pre-demencia según los resultados de la PET con florbetapir (FBP) (A), de la tau p en el LCR (T) y de los resultados de las imágenes por RMN estructural o PET-FDG (N). Mediante modelos lineales mixtos se evaluaron los cambios entre los valores a nivel de la visita basal y longitudinal en una escala cognitiva (PACC), la concentración del radiofármaco en unidades estandarizadas de valor (SUVR, por su sigla en inglés) para FBP, el volumen del hipocampo y el SUVR para PET-FDG en los diferentes grupos A/T/N, controlando el tiempo de evolución y diferentes variables demográficas. En el análisis de los resultados, el deterioro cognitivo longitudinal a lo largo del continuo de la EA fue congruente con el orden de progresión propuesto: A+/T-/N- < A+/T+/N- < A+/T-/N+ < A+/T+/N+ (Figura 5A). Las tasas de acumulación de A β en el continuo EA siguieron una forma de "U" invertida (Figura 5B). Asimismo, el continuo de la EA mostró una tasa más rápida de neurodegeneración, a nivel significativo o marginal, que los pacientes A-/T-/N- (Figuras 5C-D). Por el contrario, los grupos SNAP no mostraron una tasa más rápida de acumulación de A β durante los 4 años de seguimiento medio, como tampoco tuvieron más neurodegeneración durante 2 años de seguimiento medio, aunque los grupos A-/T-/N+ y A-/T+/N+ mostraron un deterioro cognitivo significativo. A manera de conclusión, se puede destacar que estos resultados a lo largo del continuo de la EA son coincidentes con la cascada hipotética propuesta por el sistema A/T/N. Por el contrario, los individuos SNAP no mostraron acumulación de A β ni mayor neurodegeneración en el seguimiento, lo que respalda que los individuos SNAP probablemente eran portadores de otras afecciones no relacionadas con la EA.

Bibliografía

- Guo T, et al. Longitudinal amyloid, neurodegeneration and cognition in pre-dementia elderly individuals with different ATN profiles. Abstract ID: 35438; AAIC Alzheimer's Association International Conference 2019.

LATE: una nueva entidad neurodegenerativa del adulto mayor

En una sesión especial, se describieron los hallazgos clínicos y anatomopatológicos de la encefalopatía por TDP predominante a nivel límbico relacionada con la edad (LATE, *Limbic-predominant Age-related TDP Encephalopathy*). Los autores definieron, por un lado, a la LATE-NC (*LATE neuropathological change*), en donde se detallan los hallazgos en anatomía patológica de esta proteinopatía TDP-43 del adulto mayor, y por otro lado el síndrome LATE, correlacionando los hallazgos en anatomía patológica con los síntomas y signos de los pacientes en vida. Esta entidad, claramente relacionada con el envejecimiento, puede encontrarse en el 20% al 50% de los individuos mayores de 80 años (Figura 6), y entre el 5% y el 40% no presentan esclerosis hipocampal. A nivel topográfico, tiene preferencia por el lóbulo temporal medial, pudiendo la atrofia hipocampal ser asimétrica, pero también puede comprometer las cortezas frontal inferior, temporal anterior e insulares, entre otras. En la clínica, la LATE se presenta como una demencia amnésica similar a la de la DEA, lo cual representa un gran problema diagnóstico en vida, ya que, si bien se cuenta con biomarcadores para la EA, su positividad puede ser muy prevalente en adultos mayores. Aún no hay biomarcadores que permitan el diagnóstico de LATE *ante mortem*. Es por ello que, debido a la similitud imagenológica y clínica de la LATE con las formas amnésicas de la EA, se destacó la necesidad de contar a la brevedad con biomarcadores confiables para poder diagnosticarla en vida, así como para, eventualmente, excluir a estos pacientes de los protocolos con nuevos fármacos específicos para la EA.

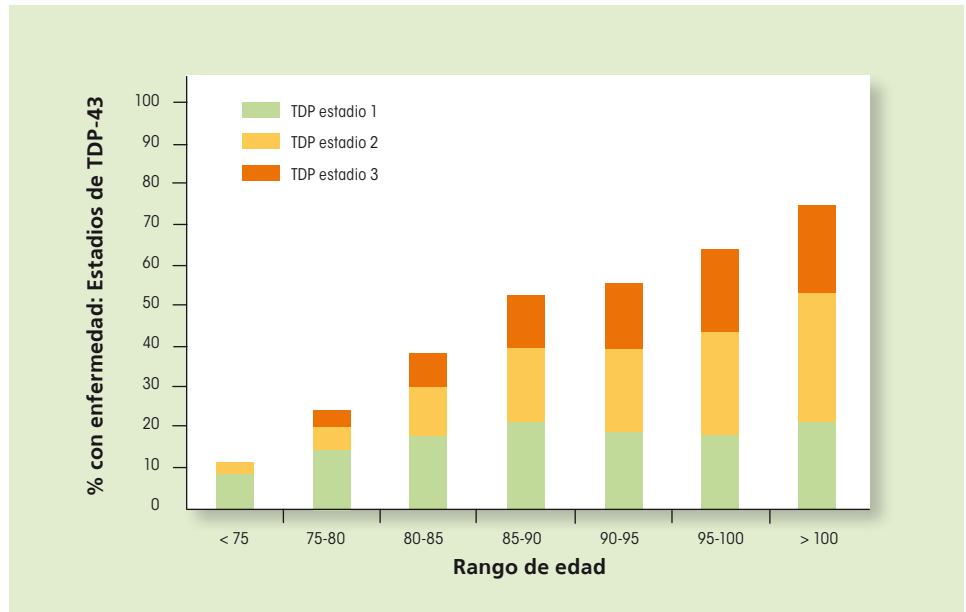


Figura 6. Porcentaje con cambios neuropatológicos de LATE (*Limbic-predominant Age-related TDP Encephalopathy*) estadios 1, 2 y 3.

Fuente: Nelson PT, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain* 142(6):1503-1527, 2019.

Bibliografía

- Nelson PT, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain* 142(6):1503-1527, 2019.

Prevención y estrategias no farmacológicas para los trastornos cognitivos

En los últimos años, en varios estudios epidemiológicos llevados a cabo en países desarrollados se han informado cambios favorables en la prevalencia e incidencia de los trastornos cognitivos, los cuales son más bajos que los esperados desde hace algunos lustros. Estos pueden vincularse principalmente con modificaciones en el estilo de vida, destacándose la importancia de un correcto control de los factores de riesgo vascular, así como mayores niveles de educación, que, a su vez, pueden verse reflejados en mayor reserva cognitiva. Este tipo de estrategias están en el centro de los esfuerzos para promover un envejecimiento saludable y, a su vez, procurar reducir el riesgo de deterioro cognitivo y demencia a nivel global. Debido a que, como se ha mencionado antes, se considera que el 30% de las demencias puede prevenirse, este tipo de iniciativas cuentan cada vez con mayor respaldo en la comunidad científica.

Diversos estudios han informado cambios favorables en la prevalencia e incidencia de los trastornos cognitivos. Esto se debe a una modificación del estilo de vida (dieta saludable, actividad física, mayor actividad social y mayores niveles de educación) de la población, que ayudan a reducir el riesgo de deterioro cognitivo.

Actividad física y riesgo de enfermedad de Alzheimer en adultos mayores. La actividad física (AF) puede disminuir el riesgo de presentar EA, si bien no se ha determinado con exactitud si esto se aplica tanto para la AF previa como para la AF actual. En este estudio se incluyeron 1288 participantes, sin trastornos cognitivos, de una población de adultos mayores, multiétnica y comunitaria, de la ciudad de Nueva York. El equivalente metabólico (MET) se calculó para la AF actual autoinformada y la AF en el pasado (AF promedio en la vida temprana [12-25 años], vida media-temprana [26-50 años] y vida media-tardía [> 50 años]) utilizando cuestionarios administrados al inicio del estudio. Se emplearon modelos de regresión de Cox para estimar los HR para EA, ajustados por edad, sexo, raza/etnia, educación y genotipo de apolipoproteína E. Luego de un seguimiento promedio de 4.14 años se identificaron un total de 104 casos de



DEA entre 5321 personas-año, en 1288 participantes inicialmente no dementes. La mayor AF actual se asoció con menor riesgo de EA: en comparación con los sujetos con el tercil más bajo de AF, aquellos con la AF más alta tuvieron menor riesgo de presentar EA (HR: 0.46, IC 95%: 0.24 a 0.87, $p = 0.02$), incluso después de un ajuste adicional por el índice de masa corporal, la ocupación y las comorbilidades médicas ($p = 0.03$). Del mismo modo, al comparar el tercil más alto con el tercil más bajo de la media de AF anterior, el HR fue de 0.36 (IC 95%: 0.18 a 0.76, $p = 0.007$). Los resultados se mantuvieron cuando se consideraron en el modelo la AF actual y la AF histórica simultáneamente, con una reducción del 47% y 59% en el riesgo de EA, respectivamente. La AF a los 12-25 años ($p = 0.04$) y a los 50 años y más ($p < 0.0001$) se asoció con un riesgo reducido de EA. Al comparar los grupos «AF nunca alta» y «AF siempre alta», el último grupo tuvo una reducción del 59% ($p = 0.001$) en el riesgo de EA. Tanto los pacientes con AF «liviana» actual como aquellos con AF «liviana» en el pasado se asociaron con un riesgo reducido de EA, con HR de 0.50 (IC 95%: 0.28 a 0.91, $p = 0.024$) y HR de 0.46 (IC 95%: 0.23 a 0.93, $p = 0.03$), al comparar los terciles de MET de AF de intensidad liviana más alta con la más baja, respectivamente. Los hallazgos de este estudio sugieren que la AF a lo largo de la vida está asociada con menor riesgo de EA. Tanto los individuos jóvenes como los adultos mayores pueden reducir su probabilidad de presentar EA por medio de AF, incluidas actividades de poca intensidad realizadas de manera frecuente.

Estudios World Wide Finger: Una colaboración global para las futuras generaciones. El estudio finlandés *Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability* (FINGER) fue un ensayo de intervención, controlado y aleatorizado, de 2 años de duración, destinado a investigar el efecto de diferentes factores e intervenciones multidominio en el estilo de vida, en la prevención del deterioro cognitivo y la discapacidad. Se encontró que los pacientes adultos mayores cognitivamente normales que realizaban más AF, tenían una dieta saludable, se incorporaban a tareas de entrenamiento cognitivo, tenían mayor actividad social y mejor manejo del riesgo cardiovascular, mejoraban algunos aspectos cognitivos con respecto al grupo control. Sobre la base de estos resultados se iniciaron estrategias para replicarlo en diferentes países del mundo, adaptando las intervenciones a otros entornos geográficos, económicos y culturales, lo cual constituyó los fundamentos de la iniciativa *World Wide* (WW) FINGERS. En esta estrategia se desarrollarán distintas intervenciones de múltiples dominios adaptadas a las características de las poblaciones de cada una de las regiones incluidas, y orientadas a la prevención del deterioro cognitivo, apoyándose en las estrategias y los resultados del estudio FINGER original. Además de evaluar si una intervención multidominio puede retrasar el deterioro cognitivo, el WW-FINGERS permitirá la prueba de diferentes hipótesis relacionadas con el envejecimiento y con las estrategias globales de prevención, lo que facilitará el intercambio de datos y el análisis conjunto, apuntando a fortalecer la base de evidencia para intervenciones de múltiples dominios en el estilo de vida. En Argentina, el estudio FINGER se llevará a cabo en el FLENI y centros asociados, con la incorporación de 150 individuos cognitivamente asintomáticos como objetivo principal.

Bibliografía

- Carrillo M, et al. World Wide Fingers: A Global Collaboration for Future Generations. Abstract ID: 34242; AAIC Alzheimer's Association International Conference 2019.
- Crivelli L, et al. Argentine Finger: A Lifestyle Multidomain Intervention. Experimental Design of the Pilot Study. Abstract ID: 30826; AAIC Alzheimer's Association International Conference 2019.
- Gu Y, et al. Current and Past Physical Activity and Risk of Alzheimer's Disease in Older Adults. Abstract ID: 30470; AAIC Alzheimer's Association International Conference 2019.

Novedades en los tratamientos farmacológicos de las demencias

El año 2019 no fue positivo para los ensayos clínicos con nuevos fármacos en los trastornos cognitivos en general, y para nuevas moléculas para la EA en particular. Diferentes estudios con anticuerpos antiamiloides y con inhibidores de la β -secretasa y de la γ -secretasa, enzimas de fundamental relevancia para la síntesis de variantes patogénicas de amiloide, debieron ser interrumpidos en los últimos años por falta de eficacia o por reacciones adversas. Todos estos hallazgos fueron informados durante la AAIC 2019, tanto en conferencias plenarias como en sesiones especiales. Entre los posibles motivos de estas fallas se mencionaron la inclusión de pacientes con otras afecciones concomitantes con la EA, así como la posibilidad de que la síntesis y el depósito de amiloide represente un objetivo poco efectivo para lograr mejorías clínicas y a nivel de diferentes biomarcadores, entre otros. Pese a estas noticias poco alentadoras, continúan adelante una gran cantidad de líneas de investigación preclínicas y clínicas a nivel internacional, tanto auspiciadas por organizaciones sanitarias y asociaciones científicas como por la industria farmacéutica. Algunas de ellas continúan basándose en el amiloide, otras en tau, y también algunas profundizan en los mecanismos de interacción entre ellas y otras proteínas.

Estas líneas de desarrollo, junto con el avance en las técnicas de la regulación de la transcripción de proteínas con microARN, así como el descubrimiento permanente de mecanismos metabólicos y celulares potencialmente patogénicos en las diferentes etiologías de los trastornos cognitivos y las demencias, probablemente nos permitan disponer de nuevos tratamientos específicos en un futuro próximo.

Bibliografía

- Knopman DS. Lowering of Amyloid-Beta by β -Secretase Inhibitors - Some Informative Failures. *N Engl J Med* 380(15):1476-1478, 2019.

Comentarios finales: El sinuoso camino en el diagnóstico y tratamiento de las demencias

Entre las novedades de la AAIC 2019, creo necesario destacar el conocimiento cada vez más profundo de los mecanismos moleculares y celulares que provocan, en ocasiones hasta 20 años después, la aparición de los síntomas en los pacientes. Asimismo, con el descubrimiento y el desarrollo de biomarcadores específicos para cada una de las afecciones, los cuales permiten su detección durante la vida de las personas, resulta evidente que cada síndrome clínico, que creíamos patognomónico de una causa en particular, puede estar provocado por diferentes proteínas, ya sea aisladas o combinadas. Es por ello que creo que el camino hacia marcadores clínicos y biológicos tempranos y específicos posibilitará un enfoque más integrador, incorporando el concepto de que los síndromes demenciales en individuos mayores probablemente tengan más de una causa que los provoca, en un gran porcentaje de los casos. Ante el advenimiento de estas novedades, resulta esperable que estas posibiliten llevar adelante ensayos con nuevas moléculas en estadios presintomáticos, basados en biomarcadores, con la posibilidad de combinar diferentes agentes (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal antiamiloide y un agente que disminuya la hiperfosforilación de tau). Mientras tanto, continuarán vigentes los fármacos de los que disponemos en la actualidad, con eficacia comprobada para el tratamiento de los trastornos cognitivos, como los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina.

Por último, cabe destacar que cada vez más estudios sugieren que las estrategias de prevención multimodales pueden tener un papel de fundamental importancia en la modificación del curso de cada individuo que está envejeciendo, previniendo el deterioro cognitivo. Como agentes de salud, es nuestra responsabilidad incentivar a nuestros pacientes a modificar y fortalecer sus hábitos de vida saludables, lo que les permitirá iniciar (o continuar) su camino hacia un envejecimiento exitoso.



**Sociedad Iberoamericana
de Información Científica**

SIIC, Consejo de Dirección:
Arias 2624 (C1429DXT),
Ciudad de Buenos Aires, Argentina
Tel.: (54 11) 4702 1011
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

La presente serie de Quid Novi? (QN), exclusivamente dedicada a la Conferencia Internacional de la Asociación de Alzheimer, Los Ángeles 2019, fue propuesta y patrocinada por Laboratorios Gador S.A. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de los firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad al respecto. El Departamento Editorial de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) reprodujo con fidelidad las opiniones personales y los conceptos científicos escritos por el corresponsal científico destacado en el evento. SIIC realizó la producción científica, literaria en castellano, la interpretación de lenguas extranjeras y la gráfica general de esta versión impresa. Colección Quid Novi? Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.

Alzetix®

MEMANTINA XR + DONEPEZILO

Juntos somos uno

MÁS ACCIÓN, MENOS TOMAS.



TODAS LAS FORMULACIONES DISPONIBLES
EN **MEMANTINA XR** + **DONEPEZILO**:

7/10
mg

14/10
mg

21/10
mg

28/10
mg



Para más información sobre ALZETIX®
visite www.gador.com.ar



ALZETIX® 7/10 - 14/10 - 21/10 - 28/10 : envases con 30 cápsulas
conteniendo microgránulos de liberación prolongada.

DIVALPREX®

DIVALPROATO DE SODIO 250 - 500 mg

Un fármaco multifacético

Más de 40 años de experiencia clínica¹
Una droga clásica con nuevos roles²

**Diversas acciones
comprobadas clínicamente²**

Prevención de la migraña

Antiepiléptico

Estabilizador del humor

PRESENTACIONES:

Envases con 50 comprimidos
recubiertos de 250 y 500 mg de
divalproato de sodio.



Para más información
sobre DIVALPREX®
visite www.gador.com.ar

Referencias: 1. Aldenkamp A, et al. Role of valproate across the ages. Treatment of epilepsy in children. Acta Neurol Scand 2006; 114(184):1-13. 2. Nalivaeva N, et al. Sodium valproate: an old drug with new roles. Trends Pharmacol Sci 2009; 30(10): 509-514.