



¿Son los inhibidores de la Acetilcolinesterasa una opción de tratamiento para los pacientes con Demencia Frontotemporal?

Moreno Menguiano C, Ortega Moreno M, Gutiérrez Rodríguez M^ªM, Corral y Alonso M^ªA, García Sánchez F, Vázquez Vázquez JJ. Hospital Universitario de Móstoles (Madrid-Spain).

Material y método

Revisión bibliográfica mediante el uso de la base de datos PubMed de las publicaciones referidas al posible uso de inhibidores de la colinesterasa como opción de tratamiento en pacientes con diagnóstico de DFT.

Objetivos

Mediante revisión bibliográfica, analizar si los inhibidores de la acetilcolinesterasa son una opción válida para el tratamiento de los pacientes con demencia fronto-temporal.

Introducción

La demencia frontotemporal (DFT) engloba un grupo de enfermedades neurodegenerativas causadas por la degeneración de los lóbulos frontales y/o temporales del cerebro, con características clínicas, fisiopatológicas y anatómicas particulares. Según los diferentes estudios se estima una prevalencia a nivel mundial del 3 - 26% en individuos mayores de 65 años, siendo la segunda forma de demencia en cuanto a frecuencia en menores de 65 años (1).

La DFT se divide en 4 subtipos en función de su presentación clínica: DFT variante conductual (DFTvc), Afasia progresiva primaria variante semántica (APPvs), Afasia progresiva primaria variante no fluente (APPvnf) y Afasia progresiva primaria variante logopéica (APPvl). Las principales características clínicas son: alteraciones del comportamiento y la personalidad, disfunción ejecutiva y afectación progresiva del lenguaje (2). La DFT variante conductual (DFTvc) es la forma más común, aproximadamente el 50% de los casos.

Los inhibidores de la colinesterasa actúan reduciendo la inactivación de la Acetilcolina. Esta inhibición enzimática parece aumentar las concentraciones sinápticas de acetilcolina, en especial en el hipocampo y en la corteza cerebral. Están indicados para el tratamiento de los déficits cognitivos leves o moderados característicos de la demencia tipo Alzheimer. Son útiles en el tratamiento de los síntomas conductuales y psicológicos en la enfermedad de Alzheimer (apatía, depresión, alucinaciones, ansiedad, euforia y conductas motoras sin motivo concreto).

El empleo de inhibidores de la colinesterasa como tratamiento en pacientes con diagnóstico de DFT es un tema controvertido. Los ensayos realizados en pacientes con DFT a lo largo de los últimos años son escasos y con resultados diversos. Si bien algunos estudios sugieren efectos positivos del tratamiento con inhibidores de la colinesterasa, otros reflejan lo contrario.

Resultados

Kerchner et al. (2011) abordan que aunque en la DFT las neuronas colinérgicas están relativamente preservadas y teóricamente no cabría esperar un beneficio de la inhibición de la colinesterasa en estos casos, existe evidencia de que los inhibidores de la colinesterasa producen mejoras sintomáticas en los síntomas conductuales de la enfermedad de Alzheimer (3) y en este sentido podrían considerarse una alternativa en pacientes con diagnóstico de DFT. En la revisión realizada encontramos los datos descritos a continuación.

En el ensayo abierto realizado por Moretti et al. en 2004 en el que se comparó a un grupo tratado con rivastigmina con otros grupos en tratamiento con antipsicótico, benzodiazepina o selegilina, llegaron a la conclusión de que el tratamiento con rivastigmina se asociaba con menor deterioro del comportamiento y menor carga para el cuidador, pero no suponía una mejora en la cognición (4).

En estudio realizado por Kertesz et al., con galantamina en pacientes con afasia primaria progresiva (APP) y DFT variante conductual (DFTvc) se encontraron beneficios significativos (percepción de mejoría en la escala de gravedad global y estabilidad en el lenguaje) en sujetos con la APP pero no en aquellos con DFTvc (con respecto al comportamiento)(5).

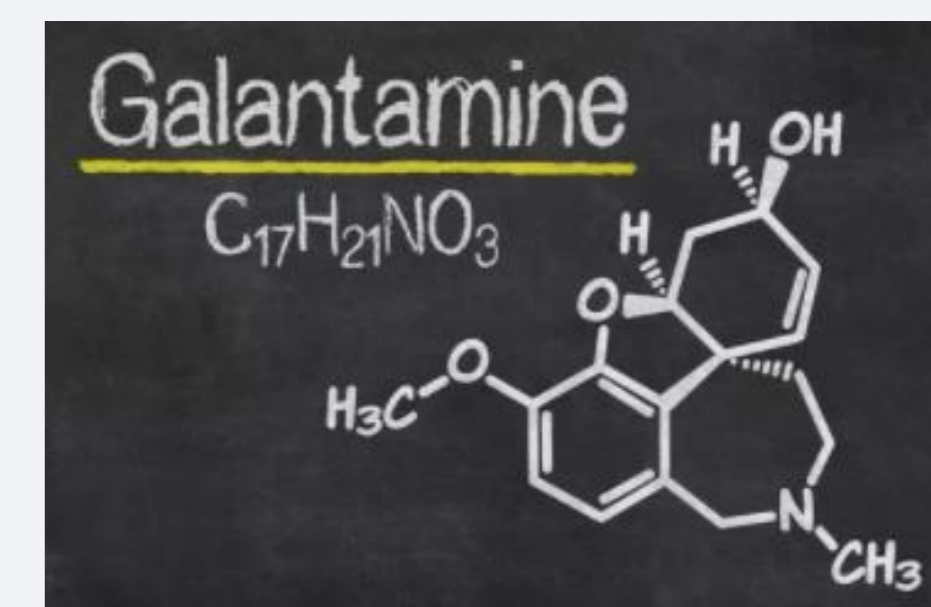
Mendez et al. (2007, 2009) concluyen que los inhibidores de la acetilcolinesterasa utilizados en pacientes con enfermedad de Alzheimer no han tenido una eficacia significativa en pacientes con DFT. Incluso se han descrito cuadros de empeoramiento sintomático en pacientes con DFT tratados con Donepezilo (6, 7). En esta misma línea van las conclusiones a las que igualmente llegan Noufi et. al en una publicación más reciente (2019) en la que refieren que en los pacientes con DFT, los inhibidores de la colinesterasa se asociaron con el empeoramiento de los síntomas cognitivos y conductuales (8).

Calatayud-Noguera et al., en 2009 publican un caso de demencia frontotemporal, enfermedad de Pick verificada por autopsia, que mejoró con el tratamiento con rivastigmina y plantean que el tratamiento con inhibidores de la colinesterasa puede ser eficaz en los síntomas conductuales y psicológicos de DFT (9).

A pesar de estas controversias e informaciones tanto en sentido positivo como negativo, no son pocos los pacientes diagnosticados de DFT que reciben tratamiento con inhibidores de la colinesterasa, lo cual podría abrir otro debate y es el relativo a dudas diagnósticas (10).

Conclusiones

La eficacia del tratamiento con inhibidores de la colinesterasa en la DFT no está demostrada. Existe mucha controversia al respecto y aunque existen casos descritos en la literatura que apoyan la hipótesis de que podrían ser útiles en el tratamiento de estos pacientes, actualmente no podemos considerar que los inhibidores de la colinesterasa mejoren consistentemente los síntomas cognitivos y conductuales de esta enfermedad y puedan ser considerados un tratamiento de primera línea. Por esto, sería necesaria la realización de más ensayos clínicos controlados y aleatorizados que amplíen el estudio de estas hipótesis.



Bibliografía

- Young JJ, Lavakumar M, Tampi D, Balachandran S, Tampi RR. Frontotemporal dementia: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018 Jan;8(1):33-48
- Rodríguez - Leyva et al. Demencia frontotemporal: revisión y nuestro punto de vista. *Rev Mex Neuroci*. 2018, 19(6): 20 - 31.
- Kerchner GA, Tartaglia MC, Boxer AL. [Abhorring the vacuum: use of Alzheimer's disease medications in frontotemporal dementia](#). *Expert Rev Neurother*. 2011 May; 11(5): 709-717;
- Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al: Rivastigmine in frontotemporal dementia: an open-label study. *Drugs Aging* 2004; 21:931-937.
- Kertesz A, Morlog D, Light M, Blair M, Davidson W, Jesso S, Brashear R. Galantamine in Frontotemporal Dementia and Primary Progressive Aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25:178-185.
- Mendez MF, Shapira JS, McMurtry A, Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15:84-7.
- Mendez MF. Frontotemporal dementia: therapeutic interventions. *Front Neurol Neurosci*, 2009;24:168-178.
- Noufi P, Khoury R, Jeyakumar S, Grossberg GT. Use of Cholinesterase Inhibitors in Non-Alzheimer's Dementias. *Drugs & Aging* 2019; 36: 719-731.
- Calatayud-Noguera T, Astudillo-González A, Álvarez-Carriles JC, Temprano-Fernández T, Cortés-Velarde M, Oliva-Nacarino P. Rivastigmina en un caso de demencia frontotemporal, enfermedad de Pick verificada por autopsia. *Rev Neurol* 2009;48:582-584.
- Hu B, Ross L, Neuhaus J, Knopman D, Kramer J, Boeve B, Caselli RJ, Graff-Radford N, Mendez MF, Miller BL, Boxer AL. Off-Label Medication Use in Frontotemporal Dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2010 Mar; 25(2): 128-133.