



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en farmacia

# **DEMENCIA FRONTOTEMPORAL: ABORDAJE TERAPÉUTICO ACTUAL Y BÚSQUEDA DE NUEVAS ESTRATEGIAS**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2020

**Autora: Ángela Martínez Jiménez**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Francisco Navarrete Rueda

## ÍNDICE

1) RESUMEN.....	3
2) INTRODUCCIÓN.....	4
❖ DFT VARIANTE CONDUCTUAL.....	5
❖ AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA .....	9
❖ ASPECTOS NEUROPATOLÓGICOS DFT .....	12
3) OBJETIVOS .....	13
4) METODOLOGÍA .....	14
5) RESULTADOS.....	16
❖ ABORDAJE FARMACOLÓGICO .....	16
✓ MANEJO DE SÍNTOMAS CONDUCTUALES .....	18
✓ MANEJO DE SÍNTOMAS COGNITIVOS.....	25
✓ MANEJO DE SÍNTOMAS MOTORES .....	28
❖ ABORDAJE NO FARMACOLÓGICO .....	28
✓ ENFOQUES AMBIENTALES.....	29
✓ ENFOQUES DEL CUIDADOR.....	30
✓ ENFOQUES DE COMPORTAMIENTO .....	31
❖ NUEVAS ESTRATEGIAS .....	32
✓ COMPUESTOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD .....	32
✓ GLUTAMATO.....	36
✓ OXITOCINA .....	38
6) DISCUSIÓN.....	40
7) CONCLUSIONES.....	42
8) BIBLIOGRAFÍA.....	43

## **1) RESUMEN**

La demencia frontotemporal (DFT) es un grupo de trastornos neurodegenerativos progresivos y heterogéneos desde el punto de vista clínico y neuropatológico. En función del síndrome clínico dominante, la DFT se va a subdividir en la variante conductual, caracterizada por deterioro en la función social, el comportamiento y la personalidad, y en afasia progresiva primaria, donde predomina la disminución de las habilidades del lenguaje.

El objetivo principal de este trabajo es revisar los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos empleados actualmente en el manejo de la DFT, concretamente de la variante conductual por su mayor prevalencia y morbilidad asociada, y las nuevas estrategias que se están ensayando. Para ello se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline, a través de su buscador PubMed, utilizando distintas cajas de búsqueda y seleccionando la información de interés conforme a criterios de inclusión y exclusión definidos.

El tratamiento actual de la DFT se basa en atenuar la sintomatología que presentan los pacientes. Para ello, se establecen dos tipos de tratamientos, uno farmacológico para el abordaje de determinados síntomas, y otro no farmacológico que aporta las herramientas necesarias para manejar distintas situaciones diarias que se presentan. Por otra parte, recientemente se han propuesto nuevas estrategias relacionadas con el abordaje de mutaciones de proteínas tau y progranulina, y la actividad de neurotransmisores GABAérgicos y glutamatérgicos. Las aproximaciones ensayadas se basan en opciones que han dado resultado en pacientes con otras demencias, habiendo pocos estudios realizados en pacientes con DFT.

En conclusión, la complejidad y heterogeneidad de la sintomatología que acompaña a la DFT hacen que sea muy importante combinar tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para mejorar la calidad de vida del paciente y sus familiares. A pesar de ello, resulta imprescindible investigar sobre nuevas estrategias que incrementen el éxito del abordaje terapéutico.

## **2) INTRODUCCIÓN**

La demencia frontotemporal (DFT) conforma un grupo de trastornos neurodegenerativos progresivos y heterogéneos, clínica y neuropatológicamente. Las manifestaciones clínicas primarias incluyen importantes cambios conductuales (tanto en la personalidad como en el comportamiento social) y problemas en el lenguaje, progresando con el tiempo a una demencia más global caracterizada por la afectación de las funciones ejecutivas o dominios cognitivos(1-4). Como consecuencia, se va a observar una disminución irreversible de la memoria, pérdida del control emocional, el comportamiento social y la motivación. Estos cambios dan como resultado una capacidad funcional reducida, con dificultades para realizar actividades de la vida diaria y una amplia gama de comportamientos desafiantes(5).

La disminución de la capacidad para realizar actividades cotidianas unido a la acumulación de alteraciones cognitivas y neurológicas va a producir una dependencia total por parte del paciente, suponiendo una gran carga para los cuidadores y costes para la sociedad(5).

Actualmente, no se conoce la causa de aparición de la DFT, aunque determinados subtipos se han relacionado con factores hereditarios asociados a la aparición de mutaciones en distintos genes. El rango de heredabilidad está entre un 40 y 50% de los casos, destacando la existencia de un pariente de primer grado con trastorno neurodegenerativo relevante entre el 20 y 30% de los pacientes(5-7).

La DFT es una de las afecciones neurodegenerativas más comunes después de la Enfermedad de Alzheimer (EA), y la segunda causa más común de demencia de inicio temprano, teniendo la mayor cantidad de casos en un rango de edad de entre 45 y 64 años(1, 8). Esta enfermedad es mortal e irreversible, progresando aproximadamente durante 10 años desde el inicio de los síntomas hasta la muerte(5).

Determinar la población total con esta enfermedad es muy difícil debido a su baja frecuencia en una población de riesgo relativamente grande y la superposición y confusión con otros tipos de demencia. Sin embargo, varios estudios han confirmado que esta demencia tiene una prevalencia en pacientes de entre 45 y 64 años de 15 a 22 por cada 100000 personas, con una incidencia de 2,7 a 4,1 por 100000 personas en el mismo rango de edad(1, 9).

Dentro de la DFT existen dos síndromes clínicos, clasificándose según su presentación clínica dominante en: **DFT variante conductual**, donde existe un deterioro en la función social, el comportamiento y la personalidad; y **afasia progresiva primaria (APP)**, donde hay una disminución insidiosa en las habilidades del lenguaje. Esta última variante se va a dividir en función del patrón de descomposición del lenguaje en **demencia o variante semántica (DS)** **afasia no fluida o agramática (APnF)** y **afasia progresiva logopéica (APL)**(6). Cada uno de estos síndromes tiene síntomas clínicos, imágenes y hallazgos patológicos distintos; sin embargo, en la práctica clínica existe una considerable superposición y heterogeneidad(6).

#### ❖ **DFT VARIANTE CONDUCTUAL**

Se trata de un síndrome progresivo caracterizado por alteraciones de la personalidad y comportamiento, destacando cambios en la conducta social en la que los pacientes tienen poca o ninguna comprensión. Es el subtipo clínico más común, que comprende aproximadamente la mitad de todos los casos de DFT(6), razón que ha motivado que el presente trabajo esté centrado en esta variante.

#### - **Síntomas clínicos específicos(3, 6):**

- Procesamiento de emociones y disfunción social: este síntoma es distintivo de la DFT y consiste en cambios importantes en el comportamiento social, la adecuación y el interés social reducido que conducen progresivamente a la retirada social. Va a existir cierta alteración emocional, afectando principalmente a las emociones

negativas como la ira, el miedo y el asco, acentuándose la apatía y falta de empatía y mostrando cierta pasividad.

- Disfunción cognitiva: van a existir déficits de memoria episódica equivalentes a la observada en la EA, detectados a través de pruebas estandarizadas de memoria verbal y visual, inmediata y tardía.
- Psicosis: estos síntomas consistirán en delirios de naturaleza persecutoria y alucinaciones de tipo auditivas, visuales y somáticas.
- Desinhibición: ejemplos de desinhibición o comportamiento socialmente inapropiado incluyen tocar o besar a extraños, orinar en público, tener flatulencias sin preocupación y conductas sexuales inadecuadas. Los pacientes pueden hacer comentarios ofensivos o invadir el espacio personal de otros.
- Comportamientos compulsivos: este tipo de comportamientos va a incluir un discurso estereotipado, movimientos repetitivos simples y comportamientos rituales complejos como el acaparamiento, la verificación o la limpieza. Otra característica puede ser la inflexibilidad en ciertos aspectos como el cambio de rutina.
- Hiperoralidad y cambios en los hábitos alimentarios: este va a ser un aspecto clave para el diagnóstico de la variante conductual y para diferenciarlo de otras afecciones. Las alteraciones en estos pacientes se han caracterizado por cambios en preferencias y hábitos alimenticios como glotonería, hiperfagia, alimentación indiscriminada y mayor preferencia por alimentos dulces. Además, pueden intentar consumir objetos no comestibles.

La mayoría de los pacientes carecen de información sobre sus cambios de comportamiento y la angustia experimentada por los miembros de la familia.

Para buscar un historial de cambios de comportamiento sutiles, puede ser útil preguntar a su entorno acerca de lo siguiente(3):

- ¿Ha dicho o hecho el paciente algo en público que ha avergonzado a otros?
- ¿Parece que el paciente está disgustado?
- ¿El paciente parece indiferente o ajeno a los sentimientos de los demás y menos cálido o afectuoso, especialmente hacia los nietos o las mascotas?
- ¿Han cambiado las preferencias alimentarias o han disminuido los modales en la mesa?
- ¿Parece el paciente más preocupado por el cronometraje o tiende a mirar el reloj?
- ¿Ha habido un cambio en el sentido del humor del paciente?
- ¿Ha desarrollado el paciente nuevos pasatiempos o intereses perseguidos obsesivamente, especialmente con una inclinación religiosa o espiritual?

- **Diagnóstico(3, 6):** se realiza principalmente mediante evaluación clínica. Consiste en una entrevista detallada con el cuidador para obtener características conductuales clave, en particular apatía, alteraciones en la conducta social y el control inhibitorio, pérdida de empatía, rigidez mental, habla estereotipada y alteraciones motoras, cambio en los hábitos alimenticios con inclinación hacia los antojos dulces y falta de saciedad. El perfil neuropsicológico de estos pacientes se va a caracterizar por déficits en la función ejecutiva con disminución progresiva de la memoria episódica y las habilidades visioespaciales.

Los criterios de consenso para el diagnóstico de la variante conductual van a clasificar el grado de certeza diagnóstica como posible, probable o definitivo, tal y como viene reflejado en la Tabla 1(6).

1. **Posible** (debe cumplir al menos tres de las siguientes características principales)

- a) Desinhibición.
- b) Apatía.
- c) Falta de simpatía/empatía.
- d) Comportamientos estereotipados/rituales.
- e) Cambios en las preferencias dietéticas.
- f) Perfil cognitivo disejecutivo frontal.

2. **Probable** (debe cumplir todas las siguientes características)

- a) Cumplir con los criterios posibles (arriba).
- b) Disminución de la capacidad funcional.
- c) Anormalidades frontales o temporales vistas en neuroimagen.

3. **Definitivo** (ya sea a) o b))

- a) Degeneración lobular frontotemporal vista en neuroimagen.
- b) Mutación genética patógena conocida.

*Tabla 1. Criterios de consenso para el diagnóstico de la DFT variante conductual.*

Para alcanzar los criterios probables, los pacientes deben haber cumplido primero los criterios posibles y luego mostrar también los cambios en las regiones frontales o temporales en pruebas de neuroimagen. Para este diagnóstico las técnicas más utilizadas son la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones, técnicas con las que se obtienen imágenes detalladas de diferentes regiones cerebrales. De esta forma se podrían detectar anormalidades en los lóbulos frontales o temporales. Por otra parte, también son de gran uso y utilidad para el diagnóstico los análisis de sangre, especialmente para descartar otras enfermedades, y la detección de determinados biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo (LCR) como TDP-43, progranulina y neurofilamentos(2, 6). Solo cuando se ha realizado una confirmación patológica o genética, el diagnóstico se considera definitivo(6).

- **Diagnóstico diferencial:** una vez excluidas las enfermedades médicas sistémicas, el abuso de sustancias y las enfermedades neurológicas no degenerativas, las principales entidades consideradas en el diagnóstico diferencial para la DFT variante conductual son los trastornos psiquiátricos y otros trastornos neurodegenerativos, como la demencia con cuerpos de Lewy y la EA. En general, la neuroimagen excluirá de manera fiable las enfermedades neurológicas no neurodegenerativas que afectan a los lóbulos frontales, como infarto, tumores, abscesos y traumatismos. Aproximadamente del 15 al 20% de los pacientes con DFT variante conductual desarrollan enfermedad concomitante de la neurona motora, y con menos frecuencia pueden presentar características clínicas de síndrome corticobasal o parálisis supranuclear progresiva(3).

#### ❖ **AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA**

La afasia progresiva primaria (APP) es un síndrome clínico caracterizado por el inicio insidioso y la progresión gradual de una deficiencia del lenguaje (es decir, afasia) manifestada por deficiencias en la búsqueda, uso y comprensión de palabras o la construcción de oraciones(6). La APP se caracteriza por déficits de lenguaje aislados durante las primeras etapas de la enfermedad. Sin embargo, aunque el lenguaje siga siendo el dominio cognitivo más afectado durante la progresión de la neurodegeneración en las etapas posteriores de APP, otros dominios cognitivos también pueden disminuir(6).

Dentro de este apartado de trastornos progresivos que afectan al lenguaje se van a encontrar tres síndromes clínicos distintos: demencia semántica (DS), afasia progresiva no fluida (APnF) y afasia progresiva logopénica (APL)(6):

- ✓ **Demencia semántica (DS):** se caracteriza por la descomposición progresiva de la memoria semántica (el sistema de memoria que almacena el conocimiento sobre objetos y palabras). El habla es fluida con la gramática normal y los sonidos del habla, pero cada vez más vacía de contenido. Hay una anomia prominente y una comprensión limitada de los significados de las palabras menos comunes,

reemplazándose a menudo por términos más comunes como "cosa". A medida que la enfermedad progresa, los pacientes desarrollan un deterioro en el reconocimiento y uso de objetos y empeoran los síntomas de comportamiento del tipo que se observa en la variante conductual.

- ✓ **Afasia progresiva no fluida (APnF):** En contraste con DS, el discurso en la APnF es no fluido con distorsión del habla, pausas y agramatismo. La distorsión del habla se debe a un colapso en la planificación motora, conocida como apraxia del habla, que causa deterioro del ritmo y los patrones normales del habla. Aunque la comprensión de palabras quede preservada, la comprensión de las oraciones puede verse afectada debido a problemas para entender sus elementos gramaticales. La repetición de palabras a menudo se ve afectada debido a errores articulatorios.
- ✓ **Afasia progresiva logopénica (APL):** Los criterios para la distinción de la variante logopénica son relativamente recientes. Se caracteriza por pausas frecuentes de búsqueda de palabras que resultan en un trastorno del habla no fluido en lugar de un deterioro en la articulación del habla, la prosodia y la gramática observadas en APnF. Sin embargo, puede ser difícil distinguirlo de APnF ya que algunos pacientes con APL producen errores fonológicos. La denominación se ve afectada, pero en menor medida que la que se ve en DS, y la comprensión de una sola palabra está intacta. Otro sello distintivo es el marcado deterioro en la repetición de oraciones y frases secundario a problemas con la memoria auditiva verbal a corto plazo. La comprensión de las oraciones también es deficiente debido a la mala memoria a corto plazo de los sujetos. Las características de comportamiento en este grupo son similares a las que se encuentran en la EA e incluyen bajo estado de ánimo, apatía, irritabilidad y ansiedad.

- **Diagnóstico(3, 6, 10):** el diagnóstico de APP consiste en un diagnóstico clínico, realizado principalmente por la historia detallada y el examen neurológico en un paciente que presenta una disfunción progresiva del lenguaje con preservación de otros dominios cognitivos al inicio del curso de la enfermedad. También se van a requerir estudios de neuroimagen estructural, generalmente resonancia magnética cerebral para distinguir el área afectada y otras pruebas de laboratorio.

- **Pruebas neuropsicológicas(3, 6):** las pruebas neuropsicológicas en pacientes con APP demuestran un patrón de déficit distinto del de la demencia amnésica (ej. EA). Además, las pruebas pueden ayudar a discernir un patrón de déficit de lenguaje característico de una de las tres variantes clínicas de APP.

Los pacientes con APP generalmente obtienen buenos resultados en las pruebas de memoria episódica, función ejecutiva y función visuoespacial en las primeras etapas de la enfermedad. Los pacientes con APP no fluida y logopénica tienen un buen rendimiento en medidas de cognición social, como el reconocimiento del sarcasmo, la empatía y la capacidad de comprender las perspectivas de los demás. En la variante semántica, la degeneración del lóbulo temporal anterior derecho a menudo emerge, lo que lleva a una disminución de la empatía y la aparición de frialdad en los perfiles de personalidad, mayor rigidez e interrupción de otros.

El examen del lenguaje, que incluye la evaluación de la articulación, la gramática, la fluidez y la praxis del habla, ayuda a diferenciar entre la variante no fluida, semántica y logopénica. En la APP variante no fluida, las pruebas revelan el habla no fluida, el agramatismo y la apraxia del habla, junto con la alteración del nombre y la fluidez verbal. En la variante semántica, las pruebas revelan pérdida de conocimiento de palabras y objetos y dislexia superficial o disgrafía. Los errores del habla y las deficiencias en la repetición de oraciones, con la comprensión de una sola palabra conservada, distinguen la variante logopénica de las variantes no fluidas y semánticas.

## ❖ ASPECTOS NEUROPATOLÓGICOS DFT

Todos los casos de DFT se caracterizan por la presencia de proteínas mal plegadas y disfuncionales agregadas, concretamente en las zonas frontal y temporal del cerebro. En función del componente de proteína principal de los agregados se clasifican en: 1) DFT-tau, que se encuentra en el 40% de los pacientes y se caracteriza por la proteína tau hiperfosforilada y autoensamblada en filamentos insolubles; 2) DFT-TDP-43 se encuentra en el 50% de los pacientes y se caracteriza por agregados citoplasmáticos que contienen fragmentos de TDP-43 anormalmente escindidos, hiperfosforilados y ubiquitinados; y 3) DFT con presencia de proteínas de unión fusionadas en sarcoma (FUS), encontradas en el 10% de los pacientes y definidas por la presencia de inclusiones positivas para FUS(1-3, 5-7, 9, 10).

Junto con las inclusiones patológicas, los elementos genéticos también están presentes en el 40% de los individuos con DFT, con cada mutación genética asociada a un subtipo específico de agregado. Los genes que se han identificado hasta la fecha como portadores de mutaciones genéticas involucradas en la patogénesis de DFT son el gen tau de la proteína asociada a los microtúbulos (MAPT), el gen progranulina (PGRN), el marco de lectura abierto del cromosoma 9 72 gen (C9orf72) y el gen fusionado en el sarcoma (FUS)(1, 2, 7, 9).

### **3) OBJETIVOS**

El **objetivo general** de esta revisión bibliográfica es analizar las estrategias de abordaje terapéutico de la DFT variante conductual.

Los **objetivos específicos** son:

- 1- Realizar una búsqueda bibliográfica acerca de los tratamientos tanto farmacológicos como no farmacológicos que se emplean actualmente en la clínica para el manejo de los pacientes con DFT variante conductual.
- 2- Revisar las líneas de investigación recientes sobre nuevas estrategias que puedan mejorar el éxito del abordaje terapéutico de la DFT variante conductual.



#### **4) METODOLOGÍA**

La metodología empleada para esta revisión se ha basado en una búsqueda bibliográfica en la principal base de datos biomédica Medline a través de su buscador PubMed. Para ello, se han incluido los artículos más relevantes publicados durante los 5 últimos años, relacionados con el ámbito de estudio, incidiendo principalmente en aquellos que hacen referencia al abordaje terapéutico en la demencia frontotemporal. La búsqueda se ha realizado en inglés por ser la principal lengua vehicular en el campo médico.

Las palabras clave utilizadas fueron demencia frontotemporal (frontotemporal dementia), tratamiento (treatment) y terapia (therapy). No se ha empleado terminología Mesh para ampliar más el rango de búsqueda y perder menos información, ya que hay literatura reducida relacionada con este tema. Por tanto, se han utilizado distintas cajas de búsqueda con palabras clave combinadas con operadores booleanos como "AND" y "OR". El objetivo es centrar la búsqueda en artículos específicos y válidos en relación al objetivo de la revisión, por ellos se han empleados los operadores booleanos mencionados para aumentar sensibilidad y especificidad en la búsqueda.

A continuación, se detallan los criterios de inclusión y exclusión que se han aplicado para la selección de las referencias que se han manejado:

- Criterios de inclusión:
  - Referencias científicas publicadas en los últimos 5 años.
  - Artículos que se tratasen de revisiones sobre el tratamiento en concreto de la demencia frontotemporal y no otras demencias como la enfermedad de Alzheimer.
  - Se aceptan revisiones sistemáticas o meta-análisis recientes relacionados con el tema de estudio.
  - Referencias utilizadas en especies humanas.
  
- Criterios de exclusión:
  - Referencias científicas no escritas en lengua inglesa o española.

- Artículos no centrados en el tratamiento de la demencia frontotemporal.
- No tener acceso al artículo a través de internet mediante el acceso personalizado de la UMH.

A continuación, se presenta la caja de búsqueda utilizadas para la síntesis del trabajo. Se han utilizado los mismos criterios de búsqueda para los dos bloques debido al reducido número de publicaciones existentes.

- "Frontotemporal dementia AND (treatment OR therapy)".

La figura siguiente muestra el proceso de búsqueda y selección de los resultados que se han llevado a cabo, aplicando los criterios de inclusión y exclusión descritos anteriormente.



*Figura 1. Representación gráfica del algoritmo que se ha seguido para el cribaje y selección de las referencias bibliográficas que se han analizado.*

Por otra parte, también se ha utilizado la base de datos UpToDate y distintas guías clínicas.

## **5) RESULTADOS**

La búsqueda de las diferentes estrategias de tratamiento se ha centrado en la DFT variante conductual, ya que es la que mayor prevalencia tiene actualmente. Para ello, se van a distinguir tres apartados en función del tipo de terapia utilizada: abordaje farmacológico, abordaje no farmacológico y las nuevas estrategias.

### **❖ ABORDAJE FARMACOLÓGICO**

En la actualidad, la DFT es una patología que no tiene un tratamiento farmacológico específico que pueda revertir o detener el curso de la enfermedad. Por tanto, el objetivo principal es el manejo de los síntomas psicológicos y conductuales que presente el paciente, mejorando así su calidad de vida y la de sus familiares o cuidadores. A pesar de que se emplean de forma común, existe evidencia limitada acerca de la eficacia de los tratamientos farmacológicos para la DFT, teniendo riesgos y efectos adversos significativos(4, 6, 10-12).

Los síntomas psiquiátricos y conductuales pueden variar de un paciente a otro, pero de forma general se caracterizan por apatía, agitación, agresión, conductas alimentarias anormales, comportamientos socialmente inapropiados y comportamientos motores aberrantes. Los pacientes con DFT van a presentar con más frecuencia ciertos síntomas psiquiátricos específicos debido a su etiología, que implica la degeneración de los lóbulos frontales y temporales(4, 7).

Los medicamentos actualmente disponibles y comúnmente utilizados para la DFT se desarrollaron inicialmente para su uso en trastornos psiquiátricos o EA, y no están indicados (aprobados) para el tratamiento de la DFT(12). La mayoría de estos agentes funcionan modulando los niveles o los efectos posteriores de varios neurotransmisores, estrategias que han sido eficaces en la EA o la enfermedad de Parkinson(12). Aunque la base neuroquímica de la DFT aún no se ha dilucidado por completo, las anomalías en los sistemas colinérgicos,

serotoninérgicos y dopaminérgicos proporcionan el fundamento para emplear estrategias farmacológicas similares(4, 7, 12):

- o Por una parte, se han demostrado anormalidades en la actividad de la serotonina en estudios de neuroimagen, autopsia y líquido cefalorraquídeo de pacientes con DFT. Muchos de los problemas de comportamiento comunes en esta enfermedad se han relacionado con **la disfunción serotoninérgica**. Un estudio confirmó que la alteración de la neurotransmisión serotoninérgica se relacionaba con el comportamiento agresivo(4).
  
- o Por otro lado, la **función dopaminérgica** en estos pacientes también se va a alterar en proporción a la gravedad de los síntomas motores extrapiramidales. Un estudio encontró que el aumento de la actividad de la neurotransmisión dopaminérgica se asociaba específicamente con el comportamiento agitado. En conjunto, estos datos indican que los síntomas psiquiátricos en DFT tienen una etiología específica y pueden ser más graves que los observados en otros tipos de demencia. Los cuidadores de pacientes con DFT, por lo tanto, pueden experimentar más angustia que los cuidadores de otros tipos de demencias y, por esta razón, se debe dedicar un gran esfuerzo a la búsqueda de un tratamiento eficaz para las alteraciones del comportamiento de los pacientes con DFT(4, 7).
  
- o No obstante, el **sistema colinérgico** parece estar relativamente preservado en la DFT, en contraste con la EA(4).

En conclusión, podemos concretar en que los pacientes con DFT mostrarían deficiencias en el sistema neurotransmisor de dopamina y serotonina, mientras que el sistema de acetilcolina quedaría relativamente intacto. Por tanto, los fármacos empleados para tratar la enfermedad van a actuar modulando la actividad de estos neurotransmisores(4, 7).

## ✓ MANEJO DE SÍNTOMAS CONDUCTUALES

La desinhibición, la apatía, la falta de empatía, el comportamiento compulsivo y los hábitos alimenticios alterados son características fundamentales de la DFT variante conductual. Además, la depresión es un síntoma común en todas las demencias neurodegenerativas(12). Los análisis neuropatológicos han mostrado alteraciones en sistemas de neurotransmisión serotoninérgica en diferentes áreas corticales como la orbital frontal, medial frontal, temporal, además de un 40% de pérdida de neuronas en los núcleos serotoninérgicos del rafe(12). En función del síntoma conductual que se quiera tratar se presentan distintos grupos de fármacos:

- **Fármacos antidepresivos(4, 7):** la pérdida de funcionalidad por parte de los receptores serotoninérgicos ha llevado a evaluar la efectividad de los antidepresivos en las alteraciones conductuales de estos pacientes. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) históricamente han tenido éxito en el manejo de los síntomas del estado de ánimo en pacientes psiquiátricos y con EA. Por ello, se ha utilizado una variedad de fármacos de este grupo en pacientes con DFT(12). Entre estos se pueden destacar la **sertralina, fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina y citalopram**, que actúan mejorando algunos síntomas característicos de la DFT como la desinhibición, la ansiedad, la impulsividad, la irritabilidad, la agitación, la agresividad, los comportamientos repetitivos y los trastornos alimentarios. Todo esto ha sido confirmado en los informes de casos y pequeños estudios observacionales de pacientes con DFT(4). Sin embargo, existen limitaciones y opiniones mixtas en referencia a su utilidad(10, 13).

Los ISRS se usaron por primera vez en un estudio abierto de 3 meses en el que 11 pacientes con DFT mejoraron la desinhibición, los síntomas depresivos, el deseo de carbohidratos y la impulsividad después del tratamiento con diferentes antidepresivos serotoninérgicos (**fluoxetina, sertralina, paroxetina**)(7). Sin embargo, el uso de estos fármacos tiene

resultados mixtos con el tratamiento de comportamientos desafiantes, como la agitación, la agresión y la desinhibición(5).

Un ensayo aleatorizado no ciego de 16 pacientes comparó el uso de **paroxetina** (dosis de 20 mg/día) y el uso de **piracetam** (dosis de 1200 mg/día). A los 14 meses, se pudo observar que el tratamiento con **paroxetina** produjo una mejora significativa en los síntomas conductuales y una disminución del estrés en el cuidador en comparación con los pacientes que habían sido tratados con **piracetam**(4). Por el contrario, la **paroxetina** (dosis de 40 mg) no mejoró la función conductual o ejecutiva de 10 pacientes con DFT después de 4 semanas de tratamiento en un estudio cruzado, doble ciego, controlado con placebo(4, 7).

Otro ensayo pequeño, controlado, aleatorizado y abierto, y con una duración de 14 meses, mostró una mejoría de los síntomas conductuales en pacientes con DFT con edades comprendidas entre 64 y 68 años, después de la prescripción de **paroxetina** en dosis de hasta 20 mg/día. Sin embargo, un estudio controlado con placebo determinó que la administración de **paroxetina** en dosis de hasta 40 mg/día no proporcionó mejoría y pudo haber causado deterioro en varios aspectos neuropsicológicos. Las discrepancias entre los resultados del estudio se atribuyeron a los sujetos que respondieron más favorablemente a dosis más bajas de **paroxetina**, lo que sugiere una mayor tasa de tolerabilidad a 20 mg diarios en comparación con dosis más altas. Además, la **paroxetina** puede ser más efectiva cuando se prescribe en los primeros estadios de la enfermedad, aunque es difícil de determinar sin estudios más profundos y de mayor potencia(10).

También se evaluó la efectividad del **citalopram** (40 mg/día) en la mejora de los síntomas psiquiátricos globales y, en particular, la desinhibición, la irritabilidad y la depresión en una muestra de 15 pacientes con DFT. Además, el tratamiento con **fluvoxamina** (50-150 mg/día) en 16 pacientes con DFT reveló una mejora de los trastornos alimentarios y los

comportamientos repetitivos en un ensayo abierto de 12 semanas(7, 10, 12, 13).

Los estudios de eficacia de **sertralina** en el tratamiento de los síntomas de la DFT se limitan principalmente a estudios observacionales. Un estudio que comparó el comportamiento estereotípico en pacientes con DFT y EA sugirió que los movimientos estereotípicos en DFT podrían disminuir con la administración de **sertralina** en un rango de dosis de 50-100 mg/día. Por otro lado, en un ensayo que incluía un paciente con DFT y esclerosis lateral amiotrófica (ELA) de 53 años, se obtuvo que el tratamiento con **sertralina** también podría disminuir el comportamiento sexual inapropiado además de disminuir el comportamiento agresivo(10).

Por último, la **trazodona** también ha sido utilizada para el tratamiento de esta enfermedad debido al bloqueo que produce en la recaptación de serotonina. Se ha demostrado en estudios observacionales que dosis bajas de **trazodona** son efectivas para tratar la agitación y agresividad en pacientes con DFT. Se realizó un ensayo cruzado, aleatorizado y doble ciego con este fármaco en 26 pacientes con DFT. El resultado fue una reducción significativa en los síntomas neuropsiquiátricos de la **trazodona** en comparación con el placebo. Estas mejoras se observaron en síntomas como agitación, irritabilidad, signos depresivos y trastornos alimentarios(4, 12).

En otro ensayo abierto de 6 semanas, también se demostró que la **trazodona** mejoraba los síntomas psiquiátricos, en este caso de 14 pacientes con DFT, más concretamente en delirios, agresiones, ansiedad e irritabilidad. Además, se descubrió que la dosis de 300 mg diarios era más efectiva que la de 150 mg al día. Un estudio cruzado controlado con placebo informó de la eficacia de la **trazodona** (150-300 mg / día) para mejorar la depresión, la agitación, la irritabilidad y los trastornos alimentarios de 31 pacientes con DFT después de 6 semanas de tratamiento(7).

Alternativamente, se ha informado que el tratamiento con **trazodona** a dosis de al menos 300 mg/día durante 12 semanas es útil para disminuir tanto los problemas de alimentación como los síntomas de agitación, irritabilidad, disforia y depresión. Los efectos secundarios que aparecieron incluyeron fatiga, mareos e hipotensión, pero los autores informaron que estos síntomas fueron de gravedad leve(10).

En general, se acepta que los antidepresivos pueden ayudar a controlar los síntomas conductuales en pacientes con DFT y son bien tolerados.

- **Fármacos antipsicóticos:** el grupo de antipsicóticos atípicos como la **olanzapina, quetiapina y aripiprazol**, pueden ayudar en síntomas neuroconductuales y en la agitación e impulsividad en pacientes con DFT. Los pacientes que sufren esta enfermedad son vulnerables a los efectos secundarios extrapiramidales de los antipsicóticos. Por tanto, los antipsicóticos se considerarán como último recurso después de probar las modificaciones de comportamiento y los ISRS, siendo intervenciones de primera opción el tratamiento no farmacológico y el apoyo del cuidador(7, 10, 12, 13). Estos fármacos se deben utilizar con gran precaución y se debe evitar las preparaciones de liberación prolongada, los antipsicóticos típicos y la risperidona. Su uso se ha asociado a una mayor mortalidad en pacientes con demencia de edad avanzada. Esto es debido a la polimedicación que sufren estos pacientes y el riesgo de interacciones y efectos adversos graves, pudiendo producir la muerte. Por ello, es importante informar adecuadamente a pacientes y familiares sobre los riesgos que conlleva su uso(4).

En una serie de casos, 17 pacientes con DFT fueron tratados con **olanzapina** (2,5 a 10 mg/día), realizando un seguimiento durante 24 meses. Este tratamiento se asoció con una disminución de los delirios y otros síntomas neuroconductuales, reduciendo así el estrés del cuidador.

Aunque se observó somnolencia en casi un tercio de los pacientes, esto se podría subsanar con reducciones de dosis(4).

Por otro lado, la **quetiapina** tiene un efecto antagonista moderado sobre el receptor D2 en comparación con otros medicamentos antipsicóticos, lo que se puede traducir en una disminución de los efectos secundarios extrapiramidales(4).

En resumen, las dosis bajas de fármacos antipsicóticos atípicos pueden ser útiles para controlar la alteración del comportamiento, pero dichos fármacos deben usarse con precaución en pacientes con DFT debido al riesgo de mortalidad asociado con eventos cardíacos y efectos secundarios por interacciones(13).

- **Fármacos estimulantes:** se van a considerar dentro de este grupo el **metilfenidato**, la **dextroanfetamina** y la **selegilina**. Su mecanismo de acción consiste en elevar las concentraciones de catecolaminas extracelulares, mejorando los déficits dopaminérgicos de los pacientes y el funcionamiento cognitivo, y disminuyendo así la disfunción frontoestriatal y orbitofrontal que afecta el comportamiento en pacientes con DFT(4, 10). Sin embargo, la evidencia clínica que respalda el beneficio en estos pacientes es muy limitada(4).

Por una parte, el **metilfenidato** (estimulante anfetamínico, inhibidor de la MAO) va a aumentar los niveles sinápticos de dopamina y noradrenalina. Esto va a producir cambios en síntomas neuroconductuales, concretamente en la apatía(4). En un estudio cruzado de doble ciego controlado con placebo se empleó una dosis de 40 mg de **metilfenidato**, aplicado a ocho pacientes distintos con DFT, revelando una disminución de la conducta de riesgo con una mejora de la conducta general(4, 10). A pesar de ello, su uso está desaconsejado debido al delirio que producen estos compuestos en los pacientes(4).

Por otra parte, la **dextroanfetamina** se relaciona con la desinhibición del paciente ya que actúa tanto en los sistemas noradrenérgicos como en los dopaminérgicos, facilitando la liberación de los dos neurotransmisores e inhibiendo su recaptación. En este sentido, un estudio cruzado mostró que este fármaco, en una dosis de 20 mg/día, mejoró significativamente las puntuaciones de NPI (índice neuropsiquiátrico) en 8 pacientes con DFT(7). Por otro lado, se realizó un ensayo cruzado, aleatorizado y doble ciego que comparó el uso de **dextroanfetamina** y **quetiapina** en pacientes con DFT. Los autores comentaron que la administración de **dextroanfetamina** disminuyó los síntomas de desinhibición y apatía, siendo más tolerable que la **quetiapina**, que causó sedación en los sujetos que fueron tratados(10).

La **selegilina** (inhibidor irreversible de la MAO) también se ha utilizado para compensar la disfunción dopaminérgica que se cree involucrada en los síntomas psiquiátricos de la DFT, en concreto de la apatía. Es de destacar que la **selegilina** (1,25 mg/día) mejoró los síntomas psiquiátricos de 3 pacientes con probable DFT después de 3 meses, y solo 1 paciente necesitó un tratamiento combinado con **olanzapina** durante la primera semana de ingesta de **selegilina**(7). Existe poca evidencia del uso de inhibidores de la MAO en DFT(4).

Durante el proceso se debe tener en cuenta que los datos por estudios de estimulantes son limitados debido a su baja potencia y cuestionable generalización, así como a los posibles efectos secundarios y problemas de tolerabilidad de estos en pacientes más ancianos(10).

- **Alteraciones emocionales:** la desinhibición sexual es una manifestación clínica importante en pacientes con DFT(7). En un paciente con conducta sexual inapropiada, 0,625 mg de **premarín** al día pareció ser útil(4). El antiandrógeno **acetato de ciproterona** (50 mg/día) mejoró la masturbación compulsiva en un paciente con DFT con respuesta parcial a

sertralina 100 mg/día, y esta mejoría se mantuvo en el período de seguimiento de 6 meses(7).

De manera similar, otro paciente con DFT que no mostró mejoría clínica después del tratamiento con paroxetina 40 mg/día, mejoró la desinhibición sexual después de la prescripción de **carbamazepina** (hasta 800 mg/día), y esta respuesta al tratamiento se confirmó en el siguiente período de seguimiento de 6 meses. Finalmente, el **aripiprazol** (30 mg/día) fue efectivo para mejorar vocalizaciones sexuales de un paciente con DFT(7).

- **Síntomas psicóticos:** otros enfoques para controlar los síntomas conductuales en DFT implican el uso de antiepilépticos con efectos estabilizadores del estado de ánimo como el **ácido valproico**, el **topiramato** y la **carbamazepina**. Estos fármacos se han utilizado para abordar las conductas sexuales inadecuadas, los trastornos alimentarios y los comportamientos compulsivos(12). Cabe señalar que en 2 pacientes con DFT, el **topiramato** (100 mg / día) se usó con éxito para tratar el atracón compulsivo y el abuso del alcohol, respectivamente(4, 7). Algunos pacientes han notado una disminución de la agitación y reducida auto-negligencia con la terapia con valproato(4). Por otra parte, la **clomipramina** es un antidepresivo tricíclico con actividad serotoninérgica pronunciada, que generalmente se prescribe para el tratamiento de trastornos compulsivos. Este compuesto (hasta 175 mg/día) se ha utilizado con éxito para tratar el comportamiento compulsivo de 3 pacientes con este tipo de demencia(7).
- **Agresividad:** se sabe que la **clozapina** mejora la agresividad en pacientes con esquizofrenia. Este compuesto a la dosis de 400 mg/día y en combinación con sertralina (200 mg/día) y medroxiprogesterona intramuscular (300 mg/semana) ha demostrado ser eficaz en mejorar el comportamiento violento de un paciente con DFT. Por el contrario, dosis

elevadas de haloperidol (30 mg/día) condujeron al rápido deterioro y muerte de un paciente con DFT con agresividad severa(7).

- **Trastornos del sueño:** las quejas de insomnio pueden deberse a una disfunción conductual o una degeneración neuronal que causa un deterioro del ciclo de sueño / vigilia. Sin embargo, los trastornos primarios del sueño, como el síndrome de piernas inquietas, pueden tratarse con ligandos del canal de calcio alfa-2-delta como **gabapentina** y **pregabalina**, o agentes dopaminérgicos(10).

#### ✓ **MANEJO DE SÍNTOMAS COGNITIVOS**

Los síntomas cognitivos están presentes en diversos grados en la DFT(12). Los que más pueden estar afectados en la enfermedad son los relacionados con la memoria, el lenguaje, la atención, el control o inhibición de las conductas, las praxias y las funciones ejecutivas.

- **Fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa:** Los inhibidores de la acetilcolinesterasa han sido la base del tratamiento del Alzheimer, y quizás debido a su éxito se han estudiado ampliamente en el tratamiento de la DFT, aunque todos han producido resultados decepcionantes(12, 13). Esto es probable porque el déficit colinérgico puede no contribuir a la fisiopatología de DFT(13). Dentro de este grupo se encuentran fármacos como la **galantamina**, el **donepezilo** o la **rivastigmina**. Los datos sobre el efecto de estos fármacos en pacientes con DFT son limitados y dispares, ya que algunos informan de mejoría en los síntomas conductuales y otros de que empeoran(4).

En un estudio abierto, 12 pacientes con DFT recibieron **donepezilo** y 12 no recibieron nada. A los seis meses, no hubo diferencias significativas en el comportamiento entre los grupos; sin embargo, cuatro pacientes que recibieron **donepezilo** habían empeorado la desinhibición y los comportamientos compulsivos, que mejoraron con la interrupción de la medicación(4, 7, 12).

Un estudio descubrió mejoría de los delirios, agitación, desinhibición, irritabilidad y comportamiento aberrante después de dos semanas de administración de **donepezilo** en 23 pacientes con DFT. Sin embargo, en otro estudio con administración de **donepezilo** (dosis de 10 mg/día), se observó confusión y labilidad afectiva en un paciente con DFT variante conductual confirmado con autopsia(7).

El tercer inhibidor de acetilcolinesterasa más utilizado es la **galantamina**. En un estudio aleatorizado, controlado con placebo de 36 pacientes, el tratamiento durante ocho semanas con **galantamina** no se asoció con mejoras en el comportamiento(4). En un ensayo doble ciego controlado por placebo, el tratamiento con **galantamina** (16-24 mg/día) no se asoció con la mejora de los síntomas psiquiátricos en 36 pacientes con DFT (7). Actualmente, la evidencia sugiere que los inhibidores de ACE no son efectivos en pacientes con DFT y pueden empeorar el comportamiento. No se recomienda su uso de rutina(12).

La **rivastigmina** se estudió en un estudio abierto de 12 meses en DFT y mostró algunas mejoras en el NPI, pero no evitó el deterioro cognitivo(7). En un estudio abierto se administró a 20 pacientes con probable DFT **rivastigmina** (en dosis de 3-9 mg/día) frente a otros 20 que no la recibieron. En los que sí tomaron el fármaco se observó, pasados 12 meses, una reducción de los síntomas neuroconductuales, el estrés del cuidador y la depresión mejorada en comparación con los controles(4, 7).

En conjunto, estos ensayos no mostraron una mejora en medidas cognitivas como atención, memoria, praxias o funciones ejecutivas. Los datos disponibles no respaldan el uso de estos fármacos en la DFT, no recomendando su uso debido al posible empeoramiento de los síntomas(4).

- **Memantina:** es un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato con una indicación de tratamiento en la EA moderada a grave, con efectos beneficiosos sobre las actividades de la vida diaria y la cognición. Aunque EA y DFT difieren en la patología subyacente, la excitotoxicidad a través de la activación excesiva de los receptores de NMDA puede ser una vía común para la muerte neuronal. Con esta razón en mente, la **memantina** se estudió en una serie de casos pequeños y en un estudio abierto que sugirió algunas mejoras en el NPI(12).

La **memantina** se probó en dos ensayos rigurosos, aleatorizados, controlados con placebo durante 52 semanas y 26 semanas. Ambos no demostraron beneficios significativos en el NPI o la impresión clínica global de cambio. Además, el grupo de **memantina** se asoció con un empeoramiento de la función cognitiva. La experiencia con **memantina** en DFT enfatiza las limitaciones de extrapolar la terapia de EA a DFT y la importancia de los ensayos aleatorios, controlados con placebo, doble ciego para demostrar verdaderamente la eficacia(12). Dos estudios independientes de doble ciego no pudieron demostrar que la **memantina**, a dosis de 20mg/día, era un tratamiento eficaz para los síntomas psiquiátricos de DFT. Estos datos confirman los resultados de un ensayo abierto previo de 6 meses de duración con 16 pacientes con DFT y una serie de casos(7).

No se recomienda el uso de **memantina** en pacientes con DFT. Aunque los estudios iniciales pequeños y abiertos sugirieron que la **memantina** mejoró los síntomas conductuales en pacientes con DFT, dos ensayos aleatorios no pudieron confirmar estos hallazgos. En un ensayo que incluyó a 49 pacientes con variante conductual aleatorizados para recibir **memantina** o placebo durante un año, no hubo diferencias en los puntos finales clínicos entre los dos grupos(4). En otro ensayo más amplio tampoco mostró cambios en las medidas neuropsiquiátricas o el estado clínico, mostrando

los pacientes tratados con **memantina** efectos adversos cognitivos más frecuentes que los que tomaron placebo(4).

Se puede concluir que los inhibidores de colinesterasa y el antagonista de NMDA no han demostrado eficacia clínicamente significativa en el tratamiento de pacientes con DFT, presentando incluso aceleración del deterioro cognitivo o empeoramiento de los síntomas conductuales(5, 10, 13).

#### ✓ **MANEJO DE SÍNTOMAS MOTORES**

- **Parkinsonismo:** La demencia frontotemporal con parkinsonismo (DFTP-17), una forma autosómica dominante de DFT asociada con mutaciones en el gen MAPT o PRG, se caracteriza frecuentemente por dificultades de movimiento progresivo, que incluyen temblores, rigidez y bradicinesia. Los pacientes con DFT que tienen parkinsonismo generalmente no responden a los medicamentos dopaminérgicos como la **levodopa/carbidopa** o la **amantadina**, aunque algunos pacientes tienen mejoras motoras transitorias en estos medicamentos(4, 12).

#### ❖ **ABORDAJE NO FARMACOLÓGICO**

Las intervenciones no farmacológicas en DFT y sus trastornos relacionados siguen siendo una parte importante del manejo de la DFT y no deben ignorarse(12). Los programas de inicio temprano de demencia son esenciales para proporcionar apoyo, atención e información a los pacientes con DFT y sus familias; sin embargo, hay falta de estudios e informes de calidad sobre el manejo de comportamientos problemáticos en DFT. Recientemente, un programa de intervención basado en terapia ocupacional, TAPS, ha demostrado ser prometedor en esta área(6).

Las estrategias no farmacológicas se consideran la intervención preferida antes de recurrir a terapias farmacológicas que pueden exacerbar las comorbilidades médicas que afectan a pacientes de edad avanzada(10, 13). El objetivo principal de las intervenciones no farmacológicas es prevenir comportamientos problemáticos, proporcionar alivio de los síntomas y disminuir la angustia del cuidador(10, 11, 13).

Varias organizaciones profesionales han sugerido que la terapia farmacológica debe usarse solo después del fracaso de las estrategias no farmacológicas o en casos de peligro grave o angustia y que estas estrategias deben dirigirse específicamente a la etapa de la demencia. Dichas estrategias se subdividen en categorías conforme a diferentes enfoques, que se han clasificado como ambientales, de cuidado y de comportamiento(11, 12).

#### ✓ ENFOQUES AMBIENTALES

Los déficits en el procesamiento de la información relacionados con la disfunción temporal/parietal pueden producir una capacidad limitada de comprensión y pueden conducir a irritabilidad, agresión y ansiedad cuando un individuo está distraído o abrumado. En la DFT, la capacidad deteriorada para interpretar con precisión y responder a señales emocionales sutiles puede hacer que la atención a los condicionantes ambientales sea especialmente importante(11).

Los enfoques ambientales apuntan a disminuir la irritabilidad, la agresión y la ansiedad que surgen de la dificultad de los pacientes para procesar la información de la variedad de estímulos diarios. Estas intervenciones incluyen reducir el ruido, limitar la estimulación, simplificar los parámetros sociales al limitar la interacción a pequeños grupos de personas y facilitar la eliminación de actividades diarias complicadas que pueden confundir y, por lo tanto, agitar a los pacientes(10, 11, 13). Introducir juegos o pasatiempos antiguos puede reducir la desinhibición y el comportamiento inapropiado(11). Modificaciones

ambientales tales como quitar espejos o aumentar la iluminación pueden ser efectivas según algunos informes anecdóticos(10, 11).

La investigación ha identificado evidencias que sugieren que la musicoterapia puede ser beneficiosa en el manejo y tratamiento de los síntomas conductuales(11). Se ha sugerido que el ejercicio también reduce los síntomas conductuales, beneficiando el estado de ánimo(10, 12). La movilidad se convierte en un problema en pacientes con DFT durante el transcurso de la enfermedad, particularmente aquellos con parkinsonismo prominente. La fisioterapia centrada en relajación muscular disminuye la ansiedad, la agitación, la apatía y la irritabilidad, pudiendo ayudar con el equilibrio y a mantener la actividad física(4, 5).

#### ✓ ENFOQUES DEL CUIDADOR

Los pacientes con DFT con dificultades conductuales y cognitivas a menudo causan un estrés significativo para el cuidador y también pueden poner en peligro al paciente o al cuidador(12). La comunicación puede ser difícil debido a las deficiencias cognitivas y la disminución de las habilidades verbales. Buenas estrategias pueden ser obtener la atención de un individuo antes de intentar comunicarse, hablar con claridad, técnicas de escucha activa y establecer un adecuado contacto visual(5, 11).

Los cursos sobre seguridad en el hogar, resolución de problemas, reducción del estrés y promoción de la salud disminuyeron el impacto de los síntomas conductuales al tiempo que protegieron la salud del cuidador. Entre los cuidadores de pacientes con DFT, se informó que la educación sobre la enfermedad y el acceso a grupos de apoyo facilitan la aceptación de la enfermedad y el intercambio de estrategias de resolución de problemas(11). En un estudio realizado por una clínica especializada, se proporcionaron al cuidador datos objetivos relacionados con las capacidades cognitivas y funcionales del paciente. Una reducción en los síntomas conductuales

resultaron del entrenamiento del cuidador utilizando la estrategia ABC para el manejo del comportamiento(11).

Los efectos sobre la carga del cuidador están asociados con el subtipo y la etapa de demencia del paciente. La prevalencia de niveles más altos de carga para el cuidador aumenta considerablemente cuando un individuo tiene la variante conductual en comparación con otros subtipos de DFT o EA. A medida que ocurre la progresión de la enfermedad, aumentan los cambios de comportamiento que agravan aún más la carga del cuidador(10).

#### ✓ ENFOQUES DE COMPORTAMIENTO

Muchas personas con DFT no son conscientes de su enfermedad y, por lo tanto, se sienten frustradas o con limitaciones(5). La literatura sobre la modificación del comportamiento en DFT es escasa y se compone principalmente de estudios de casos e informes anecdóticos. Los médicos se han centrado en la falta de motivación o apatía, y los comportamientos compulsivos y desafiantes. Las intervenciones para estos comportamientos han incluido el uso de recompensas dietéticas o monetarias para los comportamientos deseados, como ducharse o arreglarse(11). También se ha intentado modificar los impulsos, la apatía y la falta de motivación utilizando sistemas de recompensas, aunque existen datos limitados sobre esta intervención(10). Esto puede consistir en ofrecer una pelota para apretar, en lugar de tocar a extraños, u ofrecer una piruleta para disminuir las vocalizaciones repetitivas y compulsivas(11).

Debido a los importantes cambios de comportamiento e impulsividad, la seguridad se convierte en una preocupación desde el principio en la DFT. Los pacientes a menudo necesitan protección contra las consecuencias graves del juicio deteriorado. La supervisión de la toma de decisiones financieras, la jubilación anticipada e interrupción de la conducción deben evaluarse y debatirse en las visitas iniciales al especialista(4).

## ❖ NUEVAS ESTRATEGIAS

Actualmente, existe una gran limitación en las intervenciones psicofarmacológicas existentes. Los avances recientes en la comprensión de la genética, la fisiopatología y la neuropatología de la DFT, así como de los trastornos relacionados, han llevado a la búsqueda de terapias dirigidas a posibles mecanismos subyacentes, con la esperanza de obtener un efecto modificador de la enfermedad(1, 7, 10, 12, 13). Por otra parte, estudios recientes han insistido en la importancia del glutamato en la etiopatogenia de la DFT, por lo que las estrategias dirigidas a modular su funcionalidad mediante diferentes mecanismos podrían ser prometedoras para el tratamiento de la DFT(1).

### ✓ **COMPUESTOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD(7):**

#### 1. Inhibidores de la agregación de tau.

Las taupatías son un grupo de enfermedades en las que la proteína tau aparece hiperfosforilada formando parte de agregados insolubles. Estos agregados se acumulan a nivel de las neuronas o las células gliales conformando depósitos o inclusiones con una morfología típica según las distintas enfermedades. La agregación de tau y las diversas especies de tau tóxicas formadas durante la agregación son de interés para una posible intervención terapéutica. Por lo tanto, los inhibidores de la agregación de tau que han demostrado su eficacia en varios estudios in vitro van a ser de gran ayuda.

Al igual que en la EA, en la DFT también se han observado alteraciones neuropatológicas similares, como pueden ser la agregación de proteína B-amiloide, en forma de placas seniles, o la fosforilación de la proteína tau en ovillos neurofibrilares. La posibilidad de reducir la carga de proteína beta-amiloide agregada en la EA, mediante el empleo de aproximaciones inmunoterapéuticas, ha permitido establecer nuevas estrategias destinadas a reducir los niveles de la proteína tau endógena.

La inmunización pasiva a través de anticuerpos tiene la ventaja de una alta especificidad y la aparición de menos efectos secundarios. En los últimos años, múltiples estudios han demostrado que la inyección de anticuerpos anti-tau en modelos de ratones transgénicos con patología tau humana, ha dado lugar a una mejora de las alteraciones cognitivas y funcionales relacionadas con la patología tau. Sin embargo, actualmente no está muy claro si ciertas conformaciones de tau son mejores objetivos para la mejora del sistema inmune y si existe diferencias entre la neurotoxicidad que producen las distintas formas de tau.

Una formulación patentada de **fenotiazina azul de metileno** (cloruro de metiltioninio) no neuroléptico, que se usa para tratar la malaria, ha sido utilizada en DFT durante los últimos años. Este compuesto atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y evita la agregación de tau in vitro, tanto en modelos celulares como animales. La seguridad y la eficacia en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multinacional y de grupos paralelos se demostró en 220 pacientes con variante conductual después de 12 meses de tratamiento oral; Sin embargo, los resultados aún no se han publicado(4, 9, 12, 13).

## 2. Fármacos dirigidos a evitar las modificaciones de tau.

Recientemente se descubrió que el **salsalato** (antiinflamatorio no esteroideo) inhibía la acetilación de tau, y cuando se administró a modelos de ratones transgénicos que simulaban aspectos clave de DFT, redujo los niveles de tau total y mejoró los déficits de memoria(12). Además, otras modificaciones postraduccionales como la acetilación pueden ser un paso importante en la agregación tau(12).

Se ha teorizado que la modulación de las modificaciones de tau postraduccionales también afecta la agregación de tau. Como la tau anormal está hiperfosforilada, la inhibición de la proteína quinasa puede prevenir la fosforilación, y la glucógeno sintasa quinasa (GSK-3) ha sido un objetivo

temprano de las terapias destinadas a bloquear la fosforilación de la tau. La modulación de la fosforilación de tau mediante la mejora de la actividad de la enzima fosfatasa sigue siendo una posibilidad terapéutica interesante(12).

### 3. Estabilizadores de microtúbulos.

El desprendimiento de tau de los microtúbulos conduce a la pérdida de la función normal de estabilización de los microtúbulos, lo que resulta en defectos de transporte axonal y disfunción sináptica. La estabilización de microtúbulos se ha propuesto como una forma de compensar la pérdida de función de tau para el manejo de DFT (12, 13).

La **davunetida**, es una terapia de neuropéptidos intranasales derivada de un factor de crecimiento llamado proteína neurotrófica dependiente de la actividad. Por ello, su acción en la estabilización de microtúbulos y la disminución de las formas hiperfosforiladas de tau produce efectos beneficiosos. Se ha demostrado que los agentes que contrarrestan este efecto reducen la patología tau en un modelo de ratón tau transgénico. De hecho, la **davunetida**, que se observa que promueve la estabilidad de los microtúbulos, se ha utilizado en un ensayo clínico de fase II, pero se reveló que no tuvo éxito(9).

Sin embargo, aún no está claro si la desestabilización de los microtúbulos está directamente relacionada con la toxicidad de tau en las tautopatías(12, 13).

El **paclitaxel** funciona al interferir con el desmontaje de los microtúbulos. El fármaco en sí tiene una baja permeabilidad de la barrera hematoencefálica, pero actualmente TPI-287, un compuesto sintético derivado de taxol con buena permeabilidad de la barrera hematoencefálica desarrollado para la neurooncología, se ha utilizado para su estudio en DFT estando en estudios de fase I(9, 12).

### 4. Estimuladores de progranulina.

La progranulina (PGRN) es una proteína expresada en células epiteliales y hemotopoyéticas y va a tener un importante papel en los procesos

inflamatorios. En condiciones normales existe un equilibrio entre la PGRN y su principal metabolito, la granulina (GRN). Si existe mutación en el gen, este equilibrio se altera en favor de la producción de granulina y desencadena una reacción inflamatoria debido a la liberación de sustancias proinflamatorias (citocinas y TNF-  $\alpha$ ), disminuyendo la progranulina en suero y LCR. (7, 12).

Se ha demostrado también que el aumento de la inflamación está asociado con un mayor riesgo de síntomas psiquiátricos, por lo tanto, los síntomas de comportamiento de los pacientes con DFT que tienen una mutación en GRN pueden explicarse como consecuencia tanto del aumento de la inflamación como del efecto neurotóxico de la acumulación de TDP-43(12, 13).

Los estudios intentan adoptar enfoques moleculares para prevenir la reducción de las concentraciones de PGRN y, en cambio, aumentar las concentraciones de PGRN. Estos incluyen la aplicación del **inhibidor de histona deacetilasa**, el **ácido hidroxámico**, la **cloroquina**, los **compuestos alcalinizantes** y la **amiodarona**. Sin embargo, 5 pacientes que tenían DFT con una mutación GRN no se beneficiaron de un tratamiento con **amiodarona** (200 mg/día) durante 12 meses(7, 12, 13).

También se están desarrollando medicamentos que estimulan la progranulina en el cultivo celular y en modelos animales para esta forma genética de DFT(4).

##### 5. Oligonucleótidos antisentido para pacientes con DFT con expansiones repetidas de C9orf72.

Los pacientes con DFT con la mutación de expansión C9orf72 tienen una repetición hexanucleotídica que se encuentra en la región no codificante del cromosoma 9, y es patógena en más de 30 repeticiones. Las mutaciones de expansión C9orf72 exhiben un patrón de herencia autosómico dominante y se considera la causa más común de ALS-FTD (esclerosis lateral amiotrófica asociada con disfunción frontotemporal).

Aunque el mecanismo concreto se desconoce, la agregación de ARN nuclear puede secuestrar la proteína de unión al ARN e interrumpir así la función de la proteína, dando como resultado un procesamiento anormal del ARN y pudiendo desempeñar un papel en la fisiopatología C9orf72.

A la luz de lo anterior, el uso oligonucleótidos antisentido (ASO) puede ser una estrategia viable para DFT debido a las expansiones repetidas de C9orf72. Los ASO son ácidos nucleicos sintéticos que pueden inactivar el ARNm de un gen objetivo mediante la unión directa o induciendo la escisión mediada por ARNasa H a través de un heterodúplex de ADN/ARN.

Los ASO se han probado con éxito en pacientes con ELA con mutación superóxido dismutasa 1 mediante administración intratecal, y pueden servir como una hoja de ruta para el desarrollo del tratamiento para DFT. Varios tipos de ASO están en desarrollo preclínico y demostraron una reducción en la agregación de ARN sin efectos tóxicos en neuronas y fibroblastos de células madre pluripotentes inducidas por C9orf72 humano(12).

Por tanto, el descubrimiento de la expansión C9orf72 ha llevado a la teoría de que la terapia con ASO, para reducir las concentraciones de ARNm de C9orf72 potencialmente tóxicos, puede ser efectiva en el tratamiento de DFT(6, 13).

#### ✓ **GLUTAMATO**

La evidencia emergente ha demostrado que, en la DFT, además de cambios en los neurotransmisores anteriormente mencionados, también se producen cambios en la neurotransmisión GABAérgica y, especialmente, glutamatérgica. De hecho, varios estudios recientes han proporcionado evidencia preclínica y clínica sobre el importante papel que el glutamato juega en la patogénesis de la DFT(1, 7).

El glutamato, que representa el neurotransmisor excitador principal en el cerebro, participa en gran medida en los procesos de consolidación de memoria y aprendizaje. Sin embargo, también está involucrado en daño excitotóxicos cerebrales cuando se activa de manera anormal, como puede

ocurrir en procesos neurodegenerativos. El glutamato ejerce sus funciones a nivel sináptico a través de los receptores de glutamato ionotrópicos (iGluR) y metabotrópicos (mGluR)(1).

La reciente identificación de anticuerpos anti-AMPA GluA3 en el suero y en el LCR de pacientes con DFT ha sugerido que el deterioro de la neurotransmisión de glutamato a través de un mecanismo autoinmune podría considerarse como un posible objetivo para frenar o revertir la enfermedad. Se puede pensar que la eliminación de anticuerpos anti-GluA3 mediante el uso de inmunomodulación podría restaurar la transmisión glutamatérgica, lo que ralentizaría o revertiría el proceso neurodegenerativo en DFT(1).

Por otra parte, el glutamato también se ha relacionado con el gen GRN y la hiperfosforilación de tau, que a su vez participan en el aumento de la liberación de glutamato produciendo un fenómeno de hiperactivación que termina con la muerte de las neuronas. La actividad neuronal estimulada por la activación de AMPAR induce la liberación de tau de las neuronas corticales maduras de una manera dependiente del calcio, lo que sugiere la modulación glutamatérgica como un enfoque adicional para prevenir los depósitos de tau(1).

Otros posibles moduladores de la transmisión glutamatérgica que se ha demostrado que están dañados en la DFT son la serotonina (5-HT) y el GABA. Se ha demostrado que la 5-HT modifica los efectos mediados por el glutamato, actuando sobre distintos subtipos de receptores 5-HT tanto en el sitio presináptico como post-sináptico y en diferentes regiones del cerebro. En la DFT, se ha observado con frecuencia una disfunción del sistema serotoninérgico, posiblemente abriendo una vía para la modulación glutamatérgica a través de la regulación de la serotonina. Sin embargo, todavía no se sabe si esto es un efecto directo sobre la transmisión serotoninérgica o posiblemente un efecto indirecto sobre los sistemas glutamatérgicos(1).

Además, se ha demostrado que GABA, que es el neurotransmisor inhibitorio predominante en el cerebro, está afectado en pacientes con DFT. Sin embargo, actualmente no hay evidencia de eficacia clínica tras el empleo de terapias que modulen la actividad GABAérgica (p.ej. **benzodiazepinas**) en pacientes con DFT(1).

Otra vía interesante que vale la pena seguir es la posibilidad de que este aminoácido actúe como un biomarcador, ya sea para establecer el diagnóstico o como una medida de la progresión de la enfermedad. Las mediciones directas de glutamato en el LCR han mostrado una correlación negativa entre los niveles de glutamato con el comportamiento verbalmente agitado en pacientes con DFT. Por otro lado, las mediciones indirectas provienen de la espectroscopía de resonancia magnética de pacientes con DFT, con la que se ha encontrado que los niveles de glutamato/glutamina se reducen en los lóbulos frontal y temporal. Además, estudios de estimulación cerebral no invasiva, que usan estimulación magnética transcraneal, muestran un IFC (facilitación intracortical) reducido, que está parcialmente mediado por la transmisión glutamatérgica. Este biomarcador puede ser útil no solo para rastrear la progresión, sino también para distinguir DFT de otras formas de demencias, incluso en las primeras etapas de la enfermedad(1).

Aunque la modulación de la actividad glutamatérgica en la DFT puede representar un enfoque interesante e innovador, se necesitarán más investigaciones para comprender mejor el proceso neurodegenerativo en curso.

#### ✓ **OXITOCINA**

Otro enfoque novedoso es el uso de neuropéptidos como la **oxitocina**, hormona involucrada en la cognición social, para ayudar a mediar el comportamiento y mejorar la apatía y la empatía(7, 10). En un estudio de diseño cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, 20 pacientes con DFT variante conductual recibieron 1 dosis de 24 UI de **oxitocina** intranasal o placebo. La **oxitocina** demostró mejorar los síntomas

neuropsiquiátricos más que el placebo a corto plazo (8 horas), pero no después de 1 semana(7, 12). Estos resultados fueron confirmados por un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que no encontró cambios significativos en las puntuaciones de NPI de 23 pacientes con DFT variante conductual o DFT semántica después de 1 semana de tratamiento con oxitocina intranasal (24, 48 o 72 UI) administrada 2 veces/día(7).



## **6) DISCUSIÓN**

En esta revisión bibliográfica se ha podido comprobar la gran brecha existente entre el conocimiento y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y el de otras demencias, en este caso la DFT. Además de los pocos ensayos e investigaciones realizadas sobre ello debido a que es una patología de menor prevalencia si la comparamos con la EA, otra dificultad añadida es su gran heterogeneidad, llegándose a superponer con otras patologías. Su estrecho margen temporal desde que aparecen los primeros síntomas hasta que el paciente muere también va a suponer una gran dificultad. Entre la demora en el diagnóstico ya que no se conoce bien los síntomas de esta patología, su complicada diferenciación con otras por parte de la comunidad científica, y el avanzado estado de la enfermedad una vez diagnosticada, hacen muy difícil el intentar revertir la enfermedad desde su inicio.

En cuanto al tratamiento existente en la actualidad, todas las estrategias, tanto las nuevas como la ya establecidas, se centran especialmente en el manejo de la sintomatología más representativa de la DFT. Sin embargo, hoy en día todavía no se dispone de ninguna aproximación que pueda conseguir ralentizar el progreso neurodegenerativo de la enfermedad y, menos aún, que pueda detenerlo o incluso revertirlo.

El tratamiento farmacológico se ha basado en el manejo de los síntomas conductuales, que son los que conllevan una mayor carga de morbilidad y pérdida de calidad de vida en los pacientes con DFT y sus cuidadores. Los antidepresivos, concretamente los ISRS, son los fármacos que más beneficio pueden ofrecer y menos complicaciones producir. También se ha recurrido al uso de ciertos fármacos antipsicóticos, aunque existen pocos estudios que los relacionen con DFT. Además se han usado fármacos estimulantes, siendo especialmente útiles para los síntomas de apatía. Otros fármacos que tienen una buena utilidad terapéutica en la DFT son aquellos que abordan los problemas de impulsividad o agresividad, entre los que destacan algunos fármacos antiepilépticos con acción anti-impulsiva, como por ejemplo el

topiramato. No obstante, hay pocos estudios clínicos que estudien y avalen los efectos de estos fármacos en pacientes con DFT variante conductual.

Un síntoma de vital importancia dentro de la DFT variante conductual (y también de las otras demencias) es la pérdida de memoria que sufren los pacientes. En el manejo de síntomas cognitivos se ha podido comprobar la diferencia que existe con las otras demencias, especialmente la EA, ya que las aproximaciones farmacológicas empleadas no han demostrado una eficacia clínica significativa. Este podría ser un gran punto de inflexión a la hora de buscar nuevos tratamientos.

Por otra parte, el tratamiento no farmacológico va a ser un aspecto fundamental del abordaje terapéutico de la DFT, ya que va a ayudar tanto al paciente como a sus cuidadores a sobrellevar los diferentes tipos de situaciones que se pueden dar durante el transcurso de la enfermedad de la mejor forma posible. Aunque normalmente solo se haga hincapié en el apartado farmacológico, la complementación con las actividades no farmacológicas va a suponer una clara sinergia para conseguir un abordaje terapéutico más exitoso.

En cuanto a las nuevas estrategias terapéuticas aún queda mucho camino por recorrer, pero parece necesario prestar atención a dos aspectos fundamentales para el futuro. Por una parte, sería necesaria la identificación de biomarcadores de diagnóstico con una adecuada sensibilidad y especificidad, que pudiesen diferenciar proteinopatías con el objetivo de conseguir distinguir de forma adecuada la DFT de otro tipo de demencias. Por otro lado, es fundamental poder conocer mejor la neurobiología de la DFT para identificar dianas terapéuticas sobre las que dirigir nuevos fármacos que puedan mejorar la sintomatología y, especialmente, tratar de evitar el deterioro progresivo asociado.

## **7) CONCLUSIONES**

- 1- El tratamiento actual de la DFT variante conductual se centra en el manejo de los síntomas de la enfermedad, sin que se disponga de tratamientos que modifiquen el curso de la enfermedad.
- 2- El tratamiento farmacológico de la DFT variante conductual usado para paliar los síntomas conductuales se basa principalmente en el uso de antidepresivos, antipsicóticos y estimulantes.
- 3- No existe tratamiento concreto para el deterioro cognitivo en DFT. Los fármacos utilizados se usan por extrapolación de otras demencias como la enfermedad de Alzheimer.
- 4- Una parte muy importante del tratamiento es el abordaje no farmacológico, ya que va a ayudar a disminuir ciertos síntomas mediante la modificación del entorno, la formación al cuidador o la intervención en ciertos comportamientos.
- 5- Los estudios futuros se están centrando en mecanismos para evitar la agregación de la proteína tau, estimular la funcionalidad de progranulina, o en el empleo de oligonucleótidos antisentido para el gen C9orf72. Otro enfoque novedoso y prometedor se centra en la modulación farmacológica del sistema glutamatérgico.
- 6- El tratamiento del paciente con DFT variante conductual debe combinar abordajes tanto farmacológicos como no farmacológicos, con el objetivo de conseguir un manejo más completo e integral que finalmente se traduzca en una mayor calidad de vida del paciente y los cuidadores implicados.

## **8) BIBLIOGRAFÍA**

1. Benussi A, Alberici A, Buratti E, Ghidoni R, Gardoni F, Di Luca M, et al. Toward a Glutamate Hypothesis of Frontotemporal Dementia. *Front Neurosci.* 2019;13:304.
2. Meeter LH, Kaat LD, Rohrer JD, van Swieten JC. Imaging and fluid biomarkers in frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(7):406-19.
3. Suzee E Lee M, Bruce L Miller, MD. Frontotemporal dementia: Clinical features and diagnosis. *UpToDate.* 2018.
4. Suzee E Lee M, Bruce L Miller, MD. Frontotemporal dementia: Treatment. *UpToDate.* 2018.
5. Mulkey M. Understanding Frontotemporal Disease Progression and Management Strategies. *Nurs Clin North Am.* 2019;54(3):437-48.
6. Devenney EM, Ahmed RM, Hodges JR. Frontotemporal dementia. *Handb Clin Neurol.* 2019;167:279-99.
7. Buoli M, Serati M, Caldiroli A, Galimberti D, Scarpini E, Altamura AC. Pharmacological Management of Psychiatric Symptoms in Frontotemporal Dementia: A Systematic Review. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2017;30(3):162-9.
8. Suzee E Lee M. Frontotemporal dementia: Epidemiology, pathology and pathogenesis. 2019.
9. De Conti L, Borroni B, Baralle M. New routes in frontotemporal dementia drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.* 2017;12(7):659-71.
10. Young JJ, Lavakumar M, Tampi D, Balachandran S, Tampi RR. Frontotemporal dementia: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018;8(1):33-48.
11. Barton C, Ketelle R, Merrilees J, Miller B. Non-pharmacological Management of Behavioral Symptoms in Frontotemporal and Other Dementias. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(2):14.
12. Tsai RM, Boxer AL. Therapy and clinical trials in frontotemporal dementia: past, present, and future. *J Neurochem.* 2016;138 Suppl 1:211-21.
13. Liu MN, Lau CI, Lin CP. Precision Medicine for Frontotemporal Dementia. *Front Psychiatry.* 2019;10:75.