



Microsumario 2

Resumen de AAIC

A continuación, resumimos las publicaciones de datos más importantes de AAIC 2024, centrándonos en las novedades en materia de biomarcadores y tratamientos antiamiloides.





Biomarcadores plasmáticos

Conclusiones principales:

Posibles aplicaciones clínicas:

- Cribado clínico y selección de los pacientes para el tratamiento.
- Estadificación de la enfermedad.
- Supervisión de la respuesta al tratamiento.

Consideraciones:

- El posible efecto de las comorbilidades, como puede ser la nefropatía crónica.
- La influencia de las diferencias raciales y los valores de corte usando análisis.
- La necesidad de normalizar los análisis clínicamente relevantes.
- Cuándo se debe hacer pruebas.



Biomarcadores sanguíneos para el cribado clínico

Evaluación del uso prospectivo de biomarcadores sanguíneos para la enfermedad de Alzheimer en la atención primaria y secundaria (ID de resumen: 88404).

Presentado por: Oskar Hansson (Suecia)

Biomarcadores plasmáticos comprobados:

- Puntuación de probabilidad de amiloide (APS)2: proporción de amiloide plasmático- β 42/40 + proporción de (p)-tau217 fosforilada en plasma en relación con la no-p-tau217.
- Proporción de p-tau217 en plasma en relación con la no-p-tau217 por sí sola.

Resultados:

- La proporción de p-tau217 por sí sola en plasma presentó una precisión comparable a la APS2.
- La precisión diagnóstica de ambos biomarcadores plasmáticos fue de entre un 89 y un 92 % en los entornos de atención primaria y secundaria, en análisis prospectivos y de lote único, cuando se usaron valores de corte de umbral sencillos y dobles, y para enfermedad amiloide en el líquido cefalorraquídeo (LCR) así como EA clínica.
- Los respectivos valores predictivos positivos y negativos (VPP y VPN) variaron entre un 86-92 % y un 90-97 %.
- Los biomarcadores sanguíneos mejoraron considerablemente el procedimiento diagnóstico habitual realizado por médicos de atención primaria y especialistas en demencia.
- Bajas tasas de pacientes «intermedios» basadas en el umbral doble de un 95 % de especificidad (alto riesgo) y un 95 % de sensibilidad (bajo riesgo): atención primaria 4-13 % y atención secundaria 6-11 %.

Utilidad de los biomarcadores plasmáticos en el cribado de amiloide cerebral en el 1Florida Alzheimer Disease Research Center (ADRC) (ID de resumen: 91578).

Presentado por: Ranjan Duara (EE. UU)

- Origen étnico/racial de las personas participantes: 56 % hispano y 96 % blanco; 3 % negro 1 % otros.
- Biomarcadores sanguíneos comprobados: proporción de amiloide- β 42/40; p-tau217; proteína ácida fibrilar glial (GFAP); y luz de neurofilamento (NfL).
- Una combinación de biomarcadores, genotipo APOE y atrofia hipocámpica pronosticó un resultado positivo en la tomografía por emisión de positrones (TEP) de amiloide con una «alta precisión», en modelos de regresión logística, usando el valor de corte de especificidad y sensibilidad del Índice de Youden y teniendo en cuenta la edad y el sexo.
- P-tau217 obtuvo el mejor resultado como biomarcador plasmático por sí solo.

	ABC	Sensibilidad	Especificidad
APOE ϵ 4+, atrofia hipocámpica+ (base)	0,78	71 %	76 %
Base más todos los biomarcadores plasmáticos	0,96	93 %	87 %
Base más proporción de amiloide- β 42/40	0,88	80 %	82 %
Base más p-tau217	0,94	92 %	84 %
p-tau217	0,92	85 %	89 %
Proporción de amiloide- β 42/40	0,82	77 %	81 %
Proporción de amiloide- β 42/40 más p-tau217	0,94	93 %	85 %

Abreviaturas: ABC, área bajo la curva de característica operativa del receptor; APOE, apolipoproteína E.



Reduce la necesidad de pruebas adicionales

Uso de p-tau217 en plasma como método de cribado previo para detectar positividad amiloide en TEP en participantes sin deterioro cognitivo: un estudio multicéntrico (ID de resumen: 85773).

Presentado por: Gemma Salvadó (Suecia)

- Valores de corte: especificidad 90,0 %, 95,0 %, 97,5 %
- Resultados después de ajustar por edad y estado APOE:

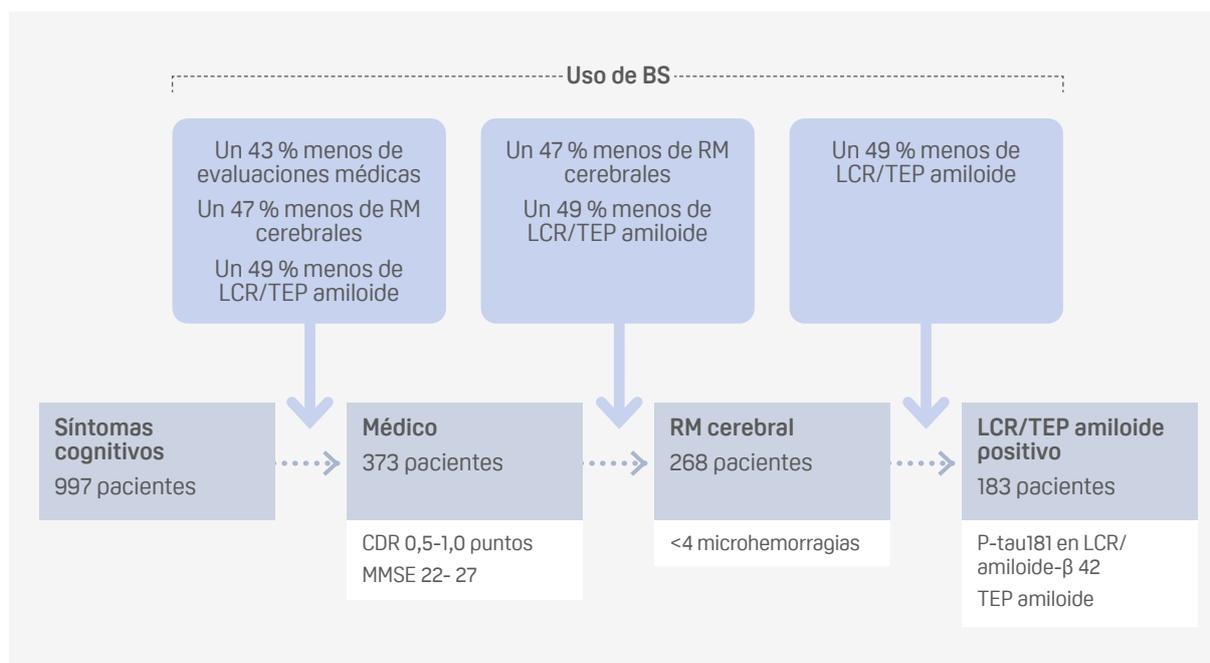
	p-tau217 solamente	Posterior proporción de amiloide- β 42/40 en LCR en pacientes positivos para p-tau217
Valor predictivo positivo	72,9–81,2 %	90,8–95,3 % \uparrow
Valor predictivo negativo	82,5–86,2 %	82,8–86,7 %
Precisión	82,4–83,8 %	84,0–87,3 % \uparrow
Tasa general de positividad amiloide	10,9–18,1 %	9,3–14,3 % \downarrow
Probabilidad de ser evaluado como positivo tanto para p-tau217 como en LCR	–	79,4–85,2 %

- «P-tau217 en plasma se podría usar como un biomarcador por sí solo o como un primer paso antes de comprobar los biomarcadores en el LCR (reduciendo su necesidad en entre un 80 y un 90 %), para el cribado previo en ensayos clínicos sobre EA en estado preclínico según la certidumbre necesaria para detectar positividad A β -TEP» —comentó Salvadó.

Cómo utilizar una serie de biomarcadores sanguíneos para la enfermedad de Alzheimer a fin de determinar la idoneidad para recibir un tratamiento modificante en el entorno de una clínica de memoria: tres escenarios (ID de resumen: 91700).

Presentado por: Sinthujah Vigneswaran (Países Bajos)

- El uso de biomarcadores sanguíneos (BS) en diferentes estadios de la trayectoria diagnóstica estándar podría aumentar la eficiencia del proceso al eliminar la necesidad de realizar pruebas adicionales, reduciendo así los costes.
- P-tau217 detectó la positividad amiloide, basándose en un valor de corte en el índice de Youden de 92 % de especificidad, con una sensibilidad del 86 %, una especificidad del 87 %, y con unas tasas de falsos positivos y negativos del 7 % y el 32 % respectivamente.



Abreviaturas: CDR, valoración clínica de la demencia; LCR, líquido cefalorraquídeo; MMSE, mini-examen del estado mental; RM, resonancia magnética; TEP, tomografía por emisión de positrones.



Intercambio entre biomarcadores sanguíneos y TEP

Evaluación del intercambio de los biomarcadores sanguíneos y TEP amiloide para identificar a los pacientes con patología de la enfermedad de Alzheimer (ID de resumen: 91465).

Presentado por: Samantha Burnham (EE. UU.)

Biomarcadores plasmáticos comprobados:

- PrecivityAD®, que combina los niveles de amiloide-β42/40, APOE ε4 y la edad.
- p-tau217.

Estratificación plasmática:

- Amiloide-β42/40: ausencia de placas de amiloide, presencia de placas de amiloide, o intermedios.
- p-tau217: negativo, positivo o indeterminado.

Resultados después de excluir a un 14,0 % de pacientes intermedios en PrecivityAD® y un 18,6 % en p-tau217:

	PrecivityAD®	p-tau217
Incluyendo a pacientes que también son positivos en lectura visual de TEP amiloide (PPV)	86 %	88 %
Excluyendo a pacientes que también son negativos en lectura visual de TEP amiloide (NPV)	78 %	92 %↑
Porcentaje general de correspondencia con lectura visual de TEP amiloide	81 %	90 %↑

- Ambos biomarcadores plasmáticos cumplen los criterios de ausencia de inferioridad a la TEP amiloide con un valor de corte de 37 centiloideas (CL) para seleccionar pacientes con enfermedad amiloide.
- «Los resultados respaldan la hipótesis de que los marcadores sanguíneos pueden intercambiarse con los criterios de TEP amiloide para seleccionar a aquellos pacientes que son adecuados para recibir tratamiento con las nuevas terapias dirigidas al amiloide y que se beneficiarían de ellas» —dijo Burnham.

Los análisis de sangre para la enfermedad de Alzheimer de amiloide-beta 42/40, tasas %p-tau217, 181 y 205, y MTBR-243 en poblaciones de la vida real: Resultados de SEABIRD y BioFINDER2 (ID de resumen: 88405).

Presentado por: Randall Bateman (EE. UU.)

- La región de unión a microtúbulos plasmáticos (MTBR)-tau243 muestra una buena precisión diagnóstica para la positividad TEP tau y una sólida correlación con TEP tau en las últimas regiones de Braak, algo que es uniforme en todos los pacientes con y sin positividad de amiloide-β.

ABC para los biomarcadores plasmáticos que clasifican la positividad TEP tau		
	Todos los participantes n=108	Participantes positivos para amiloide-β n=51
MTBR-tau243	1,00	0,98
proporción p-tau217/tau217	0,98	0,87
concentración de p-tau217	0,98	0,89
Correlación de Spearman (IC 95 %) para la correlación entre MTBR-tau243 con TEP tau Braak I-VI		
Braak I-VI (Global)	0,87	0,86
Braak I-II	0,89	0,54
Braak III-IV	0,89	0,79
Braak V-VI	0,85	0,86

ABC: área bajo la curva de característica operativa del receptor;

- Se comprobó que la correlación con la puntuación del mini-examen del estado mental (MMSE) era parecida para MTBR-tau243 y para TEP tau en todos los pacientes (Ro=-0,82 frente a -0,69) y los que presentaban placas de amiloide (Ro=-0,54 frente a -0,53).



Biomarcadores sanguíneos | Estudios comparativos

Evaluación comparativa directa de los principales análisis de sangre para la enfermedad amiloide (ID de resumen: 95506).

Presentado por: Kellen Petersen (EE. UU.)

Modelos de regresión logística que predicen la precisión de los biomarcadores sanguíneos para pronosticar la positividad TEP amiloide (>20 CL) usando análisis ABC y comparados con pruebas de DeLong.

Plataforma	Modelo	ABC
C2N Precivity™	proporción* de p-tau217 más amiloide-β 42/40	0,929 ★
	proporción de p-tau217	0,927
	p-tau217 más amiloide-β 42/40	0,921
	p-tau217	0,916
	amiloide-β 42/40	0,751
Fujirebio Lumipulse®	p-tau217 más amiloide-β 42/40	0,911
	p-tau217	0,896
	amiloide-β 42/40	0,787
AlzPath Simoa®	p-tau217	0,885
Janssen Simoa®	p-tau217	0,882
Roche Elecsys®	p-tau181 más amiloide-β 42/40 más GFAP más NfL	0,677 a 0,873
	p-tau181 más amiloide-β 42/40 más NfL	
	p-tau181 más amiloide-β 42/40	
	p-tau181	
	amiloide-β 42/40	
	GFAP	
	NfL	
Quanterix Simoa®	p-tau181 más amiloide-β 42/40 más GFAP más NfL	0,670 a 0,808
	p-tau181 más amiloide-β 42/40 más NfL	
	p-tau181 más amiloide-β 42/40	
	p-tau181	
	amiloide-β 42/40	
	GFAP	
	NfL	

ABC: área bajo la curva de característica operativa del receptor; GFAP: proteína ácida fibrilar glial;

NfL: luz de neurofilamento

*proporción de p-tau217 en relación con la no-p-tau217

Predicción del deterioro cognitivo y el estado de la enfermedad

Una comparación directa entre p-tau217 en plasma y TEP tau para la predicción del futuro deterioro cognitivo entre personas sin deterioro cognitivo (ID de resumen: 90966).

Presentado por: Rik Ossenkoppele (Países Bajos; Suecia)

P-tau217 en plasma predice el deterioro cognitivo en el mini-examen del estado mental (MMSE) y el Compuesto Cognitivo de Alzheimer Preclínico modificado (mPACC).

Mejores modelos predictivos:

- MMSE: p-tau217 en plasma más captación de TEP tau en la neocorteza temporal (neoT; medido a menos de un año).
- mPACC: p-tau217 en plasma más captación de TEP tau en el lóbulo temporal medial (LTM; medido a menos de un año).

	Deterioro cognitivo en MMSE	Deterioro cognitivo en mPACC
P-tau217 en plasma	R ² = 0,14	R ² = 0,30
LTM TEP tau	R ² = 0,17	R ² = 0,32
NeoT TEP tau	R ² = 0,21	R ² = 0,31

Biomarcadores de tau en plasma para la estadificación de la enfermedad de Alzheimer (ID de resumen: 88408).

Presentado por: Laia Montoliu-Gaya (Suecia)

- Se propone un modelo de estadificación de la enfermedad de cinco fases basado en la positividad para cuatro péptidos de tau en plasma (p-tau217, p-tau205, ON específico del SNC y tau 212-221) tras la cuantificación de seis péptidos de tau fosforilada y no fosforilada en 553 muestras de plasma de los participantes en el grupo de BioFINDER-2.
- El modelo se comparó con el estado TEP amiloide (A) y tau (T) y los estadios de TEP en las regiones inferior del lóbulo temporal medial (MTL) e intermedia de la neocorteza temporal (neoT).

Estadio plasmático	Estado A/T			Estadio TEP		
	A- T-	A+ T-	A+ T+	MTL+ neoT-	MTL+ neoT+	MTL+ neoT++
Estadio 1: negativo para todos los marcadores	80,8 %	19,2 %	–	–	–	–
Estadio 2: p-tau217 positivo	3,4 %	40,9 %	55,7 %	22,6 %	22,6 %	31,0 %
Estadios 3-4: p-tau217, p-tau205 y ON específico del SNC positivos	–	–	100 %	–	83,3–86,7 %	
Estadio 5: p-tau 217, p-tau205, ON específico del SNC y tau 212–221 positivos	–	–	100 %	–	–	100 %

- «Nuestros datos respaldan la noción de estadificación de la EA usando biomarcadores líquidos» — apuntó Montoliu-Gaya.

Predicción de los estadios de amiloide basado en TEP y enfermedad de tau con biomarcadores plasmáticos en la enfermedad de Alzheimer (ID de resumen: 90581).

Presentado por: Han-Kyeol Kim (República de Corea del Sur)

La proporción de p-tau217 en plasma en relación con no-p-tau217 fue superior a p-tau217 y a la proporción de amiloide-β 42 en relación con amiloide-β 40 para predecir la fase Thal y el estadio de Braak medidos usando TEP, especialmente en las primeras etapas.

Las ABC para la proporción de p-tau217/no-p-tau217 en plasma fueron las siguientes:

- 0,965 para predecir la fase Thal I–II
- 0,848 para predecir la fase Thal ≥III
- 0,864 para predecir Braak I–II
- 0,925 para predecir Braak III–IV
- 0,889 para predecir Braak V–VI

Cambios en los biomarcadores sanguíneos de la patología de la enfermedad de Alzheimer y la neurodegeneración y asociaciones con los depósitos de amiloide en el cerebro de personas de mediana y avanzada edad: El estudio ARIC-PET (ID de resumen: 91307).

Presentado por: Priya Palta (EE. UU.)

Se midieron los biomarcadores plasmáticos en personas de mediana edad, con una media de 58,5 años, o de edad más avanzada, con una media de 76,2 años.

Biomarcadores comprobados:

- proporción de amiloide- β 42 en relación con amiloide- β 40
- (P)-tau181 fosforilada
- Luz de neurofilamento (NfL)
- Proteína ácida fibrilar glial (GFAP)

Biomarcadores plasmáticos en la mediana edad: Ninguno de los biomarcadores medidos en la mediana edad pronosticó la positividad TEP amiloide más tarde en la vida, definida como una proporción global del valor de captación estandarizado en la corteza superior a 1,2, una mediana de 19,3 años más tarde.

Biomarcadores plasmáticos a una edad más avanzada: Asociaciones significativas con positividad TEP amiloide más tarde en la vida cuando se mide una mediana de 1,6 años antes para:

- Proporción de amiloide- β 40/42: Oportunidades relativas=2,12
- p-tau181: Oportunidades relativas=1,76
- GFAP: Oportunidades relativas=1,72



Tratamientos antiamiloides

Conclusiones principales:

- 1 Se recomiendan dosis de duración limitada para donanemab más allá de los 12 meses, que se supervisa mejor mediante TEP visualmente negativa en lugar de a través de los niveles de tau.
- 2 Los datos, incluidos los procedentes de los marcadores, respaldan el uso temprano de lecanemab y un beneficio continuo durante 3 años.



Donanemab

Información de TRAILBLAZER-ALZ-2 (donanemab): posible traducción clínica (Sesión de tema en desarrollo)

Eficacia clínica

Presentado por: Jennifer Zimmer (EE. UU.)

- A las 76 semanas, donanemab había reducido el riesgo de progresión de la enfermedad al siguiente estadio de la enfermedad de Alzheimer (EA) en la puntuación global de la escala de Valoración clínica de la demencia (CDR-GS; medida cada 3 meses) en un significativo 37 %.
- El porcentaje de pacientes que pasó a EA moderada (puntuación de CDR-GS ≥ 2 puntos) a las 76 semanas se redujo en un significativo 50 %.
- La eficacia fue uniforme a través de todas las poblaciones con tau: el riesgo de progresión de la enfermedad entre los pacientes con tau baja-media y tau alta se redujo en un significativo 39 % y 38 %, respectivamente.
- Hubo reducciones de los biomarcadores pertinentes para la enfermedad —TEP amiloide, p-tau217 y proteína ácida fibrilar glial (GFAP)— en línea con el uso del donanemab y uniforme en todas las poblaciones sin tau (o con un nivel muy bajo), con nivel de bajo a medio y alto de tau.
- Eficacia uniforme a través de los subgrupos, incluidos los participantes de origen hispanico/latino.

Riesgo de ARIA controlable

Presentado por: Alessandro Biffi (EE. UU.)

- Los derrames/edemas por anomalías en las pruebas de imagen relacionadas con el amiloide (ARIA-E) afectaron a un 24 % de los pacientes que tomaban donanemab: un 18 % asintomáticos y un 6 % sintomáticos.
- Los acontecimientos ARIA-E graves afectaron a un 1,5 % de los pacientes tratados con donanemab, ocasionando el fallecimiento de tres (0,4 %) pacientes.
- La frecuencia más alta de ARIA-E se registró entre las personas homocigóticas para la apolipoproteína (APO)E $\epsilon 4$ (40,6 en comparación con el 15,7 % de las personas no portadoras).
- La mayoría de los pacientes solamente experimentó un episodio de ARIA-E; Un 68 % de los pacientes volvió a recibir la dosis sin recaída en un 70 %.
- Las recaídas de las ARIA-E tendieron a ser asintomáticas y de leves a moderadas.
- Los principales factores de riesgo son:
 - Genotipo APOE $\epsilon 4$.
 - Número de microhemorragias iniciales.
 - Presencia de siderosis superficial cortical inicial.
- Recomendaciones para abordar los riesgos:
 - Identificar a los pacientes de mayor riesgo antes de iniciar el tratamiento.
 - Cumplir el calendario de supervisión mediante RM.
 - Ajustar, interrumpir o suspender el tratamiento, según sea necesario.
 - Usar corticoesteroides para ARIA graves o sintomáticas.

Dosis de duración limitada

Presentado por: Emily Collins (EE. UU.)

- Los niveles de amiloide siguieron siendo bajos entre los pacientes que cumplieron los criterios para la finalización de la dosis, con una tasa de reacumulación de 2,8 centiloides (CL) al año.
- La media de tiempo para el cambio al placebo fue de 47 semanas y la diferencia entre los grupos de tratamiento continuó ampliándose más allá de este punto.
- Dos tercios de los pacientes presentaron niveles de TEP amiloide por debajo de 24,1 CL a los 12 meses y esto se correspondió con una TEP visualmente negativa, lo que podría usarse para ayudar a decidir cuando se interrumpe el tratamiento.
- Unos niveles iniciales de amiloide más bajos predijeron una reducción más temprana de TEP amiloide por debajo de 24,1 CL.
- La medición de p-tau en plasma no fue lo suficientemente precisa para determinar la eliminación de amiloide del donanemab porque tras dicha eliminación se seguía mostrando enfermedad de tau.



Lecanemab

¿Hay datos que confirmen el beneficio continuado de un tratamiento con lecanemab a largo plazo? Una actualización sobre beneficios/riesgos de la eficacia a largo plazo, la seguridad y los datos sobre biomarcadores (ID de resumen: 92094).

Presentado por: Christopher van Dyck (EE. UU.)

Datos sobre el efecto del tratamiento continuo con lecanemab durante 3 años:

- A los 36 meses, el cambio medio en la Valoración clínica de la demencia - Suma de casillas (CDR-SB, por sus siglas en inglés) desde los valores iniciales fue de 3,09 puntos, en comparación con un cambio medio de 1,20 puntos a los 18 meses.
- Esto se tradujo en una significativa diferencia de 0,95 puntos en la CDR-SB en comparación con controles históricos similares procedentes del estudio ADNI, un aumento de la diferencia de 0,45 puntos en comparación con el placebo a los 18 meses, y una reducción del 30 % en el riesgo de progresión al siguiente estadio de la enfermedad.

Los grupos con bajos niveles de tau y amiloide obtuvieron unos resultados particularmente buenos, lo que respalda el uso temprano del lecanemab:

- Entre los 58 pacientes sin TEP tau o con niveles muy bajos (SUVR <1,06) en la valoración inicial, un 59 % no presentó ningún descenso de la CDR-SB a los 36 meses y un 51 % presentó mejoría.
- Entre los 151 pacientes con niveles bajos de TEP amiloide en la valoración inicial (CL <60), un 46 % no presentó ningún descenso de la CDR-SB y un 33 % presentó mejoría.

Los datos de los biomarcadores en plasma respaldan el uso continuo del lecanemab:

- Mejora de TEP amiloide y la proporción de amiloide- β 42/40 en plasma en un plazo de 3 meses entre los pacientes que comenzaron a recibir lecanemab a los 18 meses.
- Beneficio del tratamiento continuo de 18 a 36 meses, a pesar de que aproximadamente un 70 % de los pacientes presentaba amiloide negativo (<30 CL) a los 18 meses.
- Descenso de los niveles plasmáticos de p-tau217 durante los primeros 18 meses con el tratamiento con lecanemab, pero aumento con el placebo.
- Desaceleración del 44 % de MTBR-tau243 en LCR tras 18 meses de tratamiento con lecanemab en comparación con el placebo.

Bajo riesgo de ARIA a largo plazo

- La tasa ajustada por exposición de los derrames/edemas por anomalías en las pruebas de imagen relacionadas con el amiloide (ARIA-E) fue de 6,8 por 100 años-persona con lecanemab en todo el estudio principal y la fase de extensión, en comparación con 9,6 por 100 años-persona solamente para el estudio principal.
- Las ARIA-E se presentan en su mayor parte durante los 6 primeros meses de tratamiento, tras los cuales hay pocos casos y las tasas son parecidas a las registradas con placebo.
- ARIA no asociadas a una progresión acelerada a largo plazo.

¿Cómo respaldan los últimos datos y modelos de farmacología clínica la administración continua de lecanemab? (ID de resumen: 92091).

Presentado por: Larisa Reyderman (EE. UU.)

Estudio 201: 31 pacientes con enfermedad de Alzheimer incipiente dejaron de tomar lecanemab (10 mg/kg cada 2 semanas) tras 18 meses de tratamiento, antes de reiniciarlo una media de 2 años más tarde.

- La acción doble del lecanemab significa que no solo elimina las placas, sino que también actúa sobre las protofibrillas sumamente tóxicas que siguen formándose y causan la patología de la enfermedad de Alzheimer después de haberse eliminado el amiloide.

La interrupción del lecanemab en el estudio 201 dio como resultado:

- 21 % de reacumulación de TEP amiloide.
- 47 % de empeoramiento de la proporción amiloide- β 42/40.
- 30 % de reacumulación de proteína ácida fibrilar glial (GFAP).
- 24 % de reacumulación de ρ -tau181.
- 13 % de reacumulación de ρ -tau217.

Los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos demostraron que se pierde la mitad del efecto del tratamiento con lecanemab:

- Después de 6 meses para la proporción amiloide- β 42/40.
- En un plazo de 12,1 años para TEP amiloide.
- En 1,6 años para ρ -tau181.
- En 1,7 años para GFAP.

Una dosis mensual de mantenimiento de 10 mg/kg de lecanemab administrada a los 18 o 24 meses es suficiente para prevenir la reacumulación de amiloide y el empeoramiento de los biomarcadores plasmáticos.

- Tuvo un efecto comparable al de la administración quincenal durante 4 años en lo que respecta a los resultados clínicos medidos mediante TEP amiloide y la escala CDR-SB.



Entrevistas breves

Podcasts

Noticias en breve

Conversaciones entre expertos

Microsumarios

Test