

**MARCADORES BIOMOLECULARES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER DE INICIO PRECOZ**

María Camila Peña Pineda

Paula Pérez Henao

María Camila Ramirez Chaparro

María Camila Rodriguez Diaz

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina
Bogotá
2020**

**MARCADORES BIOMOLECULARES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER DE INICIO PRECOZ**

Autores:

María Camila Peña Pineda

Paula Pérez Henao

María Camila Ramirez Chaparro

María Camila Rodriguez Diaz

Director: Rodrigo Castro Rebolledo

**Trabajo de grado para optar por el título de médico
cirujano**

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina
Bogotá
2020**



La Universidad EL BOSQUE no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

Agradecimientos:

Francisco Javier Lopera Restrepo

Profesor titular Universidad de Antioquia

Coordinador Grupo de Neurociencias de Antioquia

Director Programa API COLOMBIA

RODRIGO CASTRO REBOLLEDO - MD

Especialista en Medicina Física y Rehabilitación

Profesor Asociado

Facultad de Medicina - Universidad El Bosque

Bogotá, Colombia

Tabla de contenido

Introducción.....	9
Materiales y Métodos:.....	10
Resultados:	11
Marcadores de degeneración Neuronal: "Tau"	13
Marcadores bioquímicos de degeneración Neuronal: "NFL- Neurofilamento"	14
Marcadores de metabolismo cerebral: C-Pittsburgh Componente(C-PIB).....	15
Marcadores genéticos: Mutación de las Presenilinas y el Incremento de AB42 y disminución de AB40	15
Marcadores para PET scan.....	16
Neurogranina.	16
Glicoproteína y supresor de tumores Dickkopf (Dkk-3).....	17
Apolipoproteína J.....	17
Diagnóstico mediante biomarcadores:	17
Valor diagnóstico y su relación con la edad:	18
Valor diagnóstico de índices de Biomarcadores:	18
Valor diagnóstico de Biomarcadores más Escalas clínicas	19
Toma de muestras:	19
Marcadores no clásicos:	19
Costo-efectividad:.....	20
Conclusiones	20
Bibliografía:.....	22

Resumen: La enfermedad de Alzheimer, es una entidad neurodegenerativa que afecta gran parte de la población mundial, las secuelas físicas y mentales son variadas. Su presencia supone unas limitaciones laborales, familiares y económicas. El reto diagnóstico se basa en anticiparse a la aparición de síntomas, es por esto que el advenimiento de biomarcadores se ha convertido en una herramienta para el diagnóstico molecular, monitoreo y pronóstico de la enfermedad en la fase preclínica, dejando atrás las herramientas clínicas y radiológicas. Dentro de los biomarcadores encontrados están: los marcadores ATN: derivados de proteína amiloide (A), los marcadores de Taupatía (T), los marcadores de degeneración neuronal (N), los marcadores del metabolismo cerebral, marcadores genéticos y otros implicados en el diagnóstico. Actualmente los más estudiados son la p-tau, T-tau y AB42-40. La combinación entre ellos aumenta su rendimiento diagnóstico y su uso concomitante con escalas clínicas mejoran la precisión diagnóstica. Estudios recientes han avalado su uso medido en términos de costo efectividad con una mejoría neta de los gastos/año en (QALYs).

Palabras Clave: Enfermedad de alzheimer de inicio precoz. Diagnostic. Biomarcadores. Liquido cefalorraquídeo. Amiloide. Preselina.

Abstract: Alzheimer's disease is a neurodegenerative entity that affects a large part of the world population. The physical and mental sequelae are varied. Their presence implies some labor, family and economic limitations. The diagnostic challenge is based on anticipating the appearance of symptoms, which is why the advent of biomarkers is a tool for the molecular diagnosis, monitoring and prognosis of the disease in the preclinical phase leaving behind clinical and radiological tools. Among the biomarkers found are: Derivatives of amyloid protein, markers of neuronal degeneration, markers of brain metabolism, genetic markers and others involved in the diagnosis. Currently the most studied are the presence of p-tau, f-tau and AB42-40. The combination

between them increases their diagnostic performance and their concomitant use with clinical scales improve the diagnostic accuracy. Recent studies support its use measured in cost-effectiveness with net improvement of expenses / year in (QALYs).

Key Words: Early onset Alzheimer's disease. Diagnosis. Biomarker. Diagnosis. Cerebrospinal fluid. Amiloid. Preselin.

Tabla 1. Siglas.

SIGLA	SIGNIFICADO
QALYs	El año de vida ajustado por calidad
Aβ	Beta-amiloide
LCR	Líquido cefalorraquídeo
AUROC	Curva Característica Operativa del Receptor
NfL	Cadena ligera de los neurofilamentos
SIMOA	Matriz de una sola molécula
APP	Proteína formadora de amiloide
BFCN	Neuronas colinérgicas del cerebro anterior basal
ADAD	Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano
PSEN1, PSEN2	Presenilina 1 y 2

Introducción

La enfermedad de Alzheimer afecta aproximadamente a 43.8 millones de personas en el mundo, es la forma más común de demencia (1) . Globalmente el número de personas afectadas en el año 2015 era de 50 millones. (2) Para el año 2015 los costos relacionados con la enfermedad y sus limitaciones laborales se estiman en 818 mil millones de Dólares y para el año 2050 unos 3 billones de dólares. (1) (3) (4). La prevalencia de la enfermedad, se incrementa con la edad siendo menor al 1% en el rango de 60-64 años y del 24-33% en los 85 años, lo que supone un reto diagnóstico en pacientes más jóvenes. (1) (5) (6)

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por una degeneración neuronal asociada a depósitos amiloide y ovillos neurofibrilares(1) (4) (7) (5) Se cree que este proceso fisiopatológico se inicia décadas antes que aparezca cualquier sintomatología descrita.(1) El diagnóstico precoz basado en criterios clínicos y paraclínicos tiene una sensibilidad que va del 65% al 96% (1),(3) . Un biomarcador, es una herramienta diagnóstica que ayuda a determinar la relación entre un desenlace sistemático y con esto determinar la aparición de una enfermedad, con reacciones, químicas, físicas, biológicas y moleculares.(8) Existen tres tipos de biomarcadores: Los biomarcadores de exposición (identificación de sustancia exógena), biomarcadores de efecto (presencia de alteración física, química y biológica en un efecto) y biomarcadores de susceptibilidad (por alteraciones genéticas que se heredan y aparecen en los sujetos) (8) . Es por esto que los marcadores biomoleculares toman un especial interés en el diagnóstico precoz. Los más usados y analizados en el líquido cefalorraquídeo son tres: Incremento de Tau fosforilado (P-tau181), Incremento de Tau total (T-tau) y disminución de Ab1-42 usados con la finalidad de aumentar

la sensibilidad, sin embargo existen múltiples biomarcadores no descritos en esta revisión (1),(9)(10)
(11) (12)(3) (4) (13) (14)(15) (6) (16) (17) (18) (19) (20)

El instituto nacional de Envejecimiento y enfermedad de Alzheimer propone un posible cambio en la definición de la EA, con el fin de evitar que el diagnóstico definitivo se haga únicamente postmortem.

Es por esto, que proponen que el estudio de biomarcadores puede convertirse en una herramienta diagnóstica que confirme la presencia de la enfermedad o que anticipe su aparición. Con el ánimo de lograr lo anterior, se unifican los biomarcadores en tres grupos: (21)

1. A: El ligando de unión amiloide PET o bajas concentraciones de AB 42 en LCR. (21)
2. T: Elevación de p- tau y el ligando cortical tau (21)
3. N: Marcadores de neurodegeneración o de lesión neuronal. cortical amyloid PET ligand binding or low CSF Ab42 (21)

El objetivo de esta revisión narrativa consiste en determinar cuáles pruebas biomoleculares son más útiles en el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer Precoz, reconociendo la utilidad eficaz de los biomarcadores, entendiendo qué es una característica que puede ser medida y evaluada de forma objetiva para determinar el progreso o una terapia determinada, conociendo su intervalo de confianza y un área bajo la curva adecuada, algunos de estos biomarcadores ya han comenzado a incluirse en los criterios diagnósticos más recientes de la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano.

Materiales y Métodos:

Se realizó una revisión bibliográfica en las base de datos Cochrane, Embase y Pubmed.

Se seleccionaron artículos con diseño metodológico de: Meta-análisis, Revisiones sistemáticas, Ensayos clínicos controlados, casos y controles, cohortes, reportes de casos, series de casos y revisiones de tema.

Los artículos no presentaron limitación en el tiempo, sin embargo se prefirieron documentos con fecha no mayor a 20 años de publicación.

Los criterios de inclusión fueron artículos con ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes, casos y controles, revisiones sistemáticas, meta-análisis, revisiones de tema, ensayos aleatorizados, estudios controlados, personas con edad entre 19 a 44 años, en todos los lenguajes en pacientes con estudio de biomarcador y presencia de enfermedad de alzheimer.

Los criterios de exclusión fueron artículos y ensayos clínicos con pacientes con enfermedades neurodegenerativas, enfermedades psiquiátricas, anormalidades metabólicas o tóxicas y enfermedad cerebrovascular, con diagnóstico confirmado por historia clínica, antecedente o examen físico.

El planteamiento de la búsqueda bibliográfica se realizó mediante bases de datos de Pubmed, Embase y Cochrane, se utilizaron palabras clave “ Alzheimer”, “ Biomarcador”, “ diagnóstico” y “efectividad”

Del total de 3940 referencias encontradas, se hizo una revisión inicial del título, abstract y relación con el objetivo de la revisión, se escogieron 86 documentos luego de aplicar los criterios de selección.

Posteriormente los 4 autores principales realizaron una lectura crítica, descartando 36 artículos por: 1. No correspondía con el objetivo del estudio. 2. No se respondía la pregunta PICO. 3. Estudio duplicado. 4. Los ensayos clínicos se evaluaron con la estrategia CONSORT, las revisiones sistemáticas con la lista de chequeo PRISMA y las revisiones narrativas se incluyeron si respondía la pregunta planteada al inicio.

Resultados:

Los biomarcadores más usados y estudiados se clasificaron de acuerdo a su fisiología [44]:

- a. Depósitos de amiloide “AB42”, “AB40”.
- c. Marcadores de degeneración neuronal como “Tau-p”, “Tau,p”, Luz de neurofilamento sérico “Nfl”
- d. Metabolismo cerebral “FDG PET”, Compuesto Pittsburg “PiB”

e. Marcadores genéticos: (PSEN1- PSEN2)

f. Otros: Dickkopf (Dkk-3), Apolipoproteína J, etc.

Generalidades de biomarcadores:

Un biomarcador, es una característica que puede ser medida y evaluada de forma objetiva para determinar el progreso o bien la respuesta a una terapia determinada(5) . Puede ser entendido como un evento que ocurre en un sistema biológico y que debe ser interpretado como un indicador de la esperanza de vida o bien del riesgo que existe de sufrir una determinada enfermedad. Miden la interacción entre un sistema biológico y una agente químico, físico o biológico. (22)

Depósitos de amiloide: “AB42”, “AB40”:

Los depósitos de las proteínas de amiloide son unos de los marcadores más estudiados. Cuando se miden en el líquido cefalorraquídeo (LCR), su disminución se asocia a una lesión neurodegenerativa (13) . Sin embargo estos hallazgos son compatibles al inicio con un deterioro cognitivo leve o sutil. [2]. En un estudio realizado en el hospital de Northwell Health en New York, se observó por 4 años a 47 pacientes, de los cuales se clasificaron en 3 grupos basados en los niveles de AB42 : a. Sujetos con carga normal de depósito amiloide b: Sujetos con carga normal de depósito amiloide pero en quienes a través del tiempo esta carga disminuye. c: sujeto con carga anormal desde el inicio. (13) (23)

En un estudio llevado a cabo en 47 participantes, en donde se hizo un seguimiento por 4 años, se midieron los niveles de depósito amiloide AB42 en LCR, estos niveles se relacionan con alteraciones clínicas en la memoria, adicionalmente se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la disminución de “AB42” (≤ 192 pg/ ml) y el incremento de la proteína t-tau implicada como un marcador de degeneración neuronal con $p = 0.03$ (2). Correlacionando estos hallazgos mediante pruebas imagenológicas como Resonancia Magnética en donde se evidenció atrofia del hipocampo en relación

con niveles elevados de AB42 y proteína p tau (<0.0001) demostrando que los niveles bajos de depósitos amiloides guardan relación con una etapa preclínica de la enfermedad. (13) (6) (24) .

Los péptidos A β 40 y A β 42 aparecen hacia los 45 años de edad, son el principal producto de degradación de la proteína formadora de amiloide (APP) (25) Forman agregados extracelulares que posteriormente contribuyen a una hiperfosforilación de la proteína TAU que causa la aparición de agregados intracelulares que tienen efectos tóxicos a nivel neuronal (8) (12) El A β 42 tiene una mayor relevancia clínica por tener una menor solubilidad que el A β 40 por lo que tiene capacidad de formar agregados a una mayor velocidad (26) (24) (23) . Así mismo, se ha podido ver que sus niveles tienden a estar disminuidos en LCR durante las fases iniciales de la enfermedad. (27) (7) (28)

Marcadores de degeneración Neuronal: "Tau"

La proteína Tau es una de las más implicadas en el desarrollo del deterioro cognitivo leve hasta el desarrollo de la enfermedad de alzhéimer (29) (12) , de las cuales se han descrito dos subtipos específicos p-tau en su forma fosforilada que ha mostrado una mayor especificidad para el diagnóstico frente a su forma no fosforilada y adicionalmente el subgrupo t-tau que por lo general aumentan cuando hay daño del tejido neuronal lo cual hace que sus resultados sean poco específicos para el diagnóstico (29) (30) . Se han realizado mediciones de la proteína tau en LCR y su relación con escalas cognitivas, un ejemplo de ello lo muestra Kester M, et al en 2009 (29) . Ellos tomaron 151 pacientes con enfermedad de alzheimer, quienes fueron seguidos por 1-2 años, realizaron al menos dos pruebas de minimental con el fin de evaluar su condición cognitiva. Las conclusiones del estudio determinaron que los niveles de esta proteína no guardaban una relación proporcional con el deterioro cognitivo en el tiempo, sin embargo los bajos niveles de AB 42, altos niveles de tau, relación alta tau/AB42 fueron asociados con un deterioro cognitivo más rápido de lo usual (29) (31) (32) (33) (34)

Otro de los métodos diagnósticos que emplean la proteína Tau utilizan la combinación de la tecnología de tomografía por emisión de positrones con un biomarcador codificado para la búsqueda de señales que indiquen degeneración neuronal. Esta tecnología es emergente y su uso aún no se ha difundido ampliamente (24) . En otro estudio realizado por Salama M et al en 2018, se estudió la cuantificación de la proteína Tubulina junto a la proteína tau, luego de analizar 26 pacientes con Enfermedad de Parkinson, 15 con Enfermedad de Alzheimer y 10 controles. Los investigadores notaron que la proteína tubulina se incrementó en ambas enfermedades(13) (35)

La proteína tau es uno de los biomarcadores más estudiados en el diagnóstico precoz de la enfermedad de alzheimer (36) . Itoh N et al en 2001, realizaron un estudio de casos y controles en 570 muestras de líquido cefalorraquídeo que reveló que la cuantificación de t-tau tenía una sensibilidad del 77.1% y una especificidad del 77.6% con un área bajo la curva (AUROC del 0.80); en contraste con p-tau que presentaba una sensibilidad del 85.2%, especificidad del 85.0% y un área bajo la curva de (AUROC del 0.89). En conclusión el subgrupo de p-tau fosforilado tiene una mayor precisión diagnóstica. (25)

Marcadores bioquímicos de degeneración Neuronal: “NfL- Neurofilamento”

Una proteína de degeneración neuronal se ha definido como prometedora en la aproximación diagnóstica al Alzheimer. Se mide la concentración de NfL en suero, mediante sets de inmunoensayo. Weston P, et al en 2017 una técnica de inmunoensayo denominada SIMOA que permite detectar niveles de Nfl que no pueden ser captados por otras técnicas de inmunoensayo, aumentado su sensibilidad hasta 25 veces. (37) . Reclutaron 48 pacientes, 18 con Enfermedad de Alzheimer y 30 con riesgo elevado para su aparición, encontraron que en comparación con los no portadores la concentración de NfL fue mayor en pacientes sintomáticos con (p 0.0001) y en asintomáticos portadores con (p 0,007),(37) . En conclusión los niveles de NfL aumentan antes de la aparición de los síntomas y podría ser un biomarcador viable en el diagnóstico de esta enfermedad.(37) .

Marcadores de metabolismo cerebral: C-Pittsburgh Componente(C-PIB)

El compuesto de Pittsburgh B ha sido ampliamente utilizado ya que la acumulación de placas de amiloide B son altamente afines al colorante fluorescente de este compuesto.

El C-PIB se almacena de forma significativa en la corteza cerebral de los pacientes con ADAD. Sin embargo su utilidad clínica es limitada, dada su corta vida media, razón por la cual solo se ha usado en centros de investigación. (38) (39) (40)

Marcadores genéticos: Mutación de las Presenilinas y el Incremento de AB42 y disminución de AB40

El estudio de otros marcadores que influyen en los niveles de AB42 y AB40 no es ajeno a esta revisión.

(13) (1) (25) . Las presenilinas (PSEN1- PSEN2) son proteínas multiméricas implicadas en la degradación y aparición de proteínas precursoras de amiloides, es por esto que las mutaciones que codifican las presenilinas dan origen a formas agresivas de ADAD (25) (41)(42) (43) (44) (45) (46) (47)

El 50% de los pacientes con ADAD presentan mutaciones de PSEN1. En una revisión publicada por Lopera F. et al realizada entre los años 1995-2012, se ha visto que una mutación en el codón E280A de PSEN1 puede ser responsable de la aparición de los síntomas a una edad de 49 años. (41) (48) Las mutaciones en PSEN disminuyen la actividad de la secretasa, con lo que se generan péptidos con mayor capacidad amiloidogénica (APP), sin embargo aún se desconoce el mecanismo mediante el cual esto ocurre. (41)

En este estudio se evidencio que en personas con la mutación del gen PSEN1, que tuvieran factores de riesgo tales como bajos niveles socioeconómicos, la presencia de esta mutación mostraba un inicio temprano del deterioro cognitivo leve antecedentes de diabetes, hipertensión y consumo de tabaco y alcohol tuvieron un inicio de los síntomas de ADAD entre los 44-49 años de edad, con un mayor declive cognitivo después del inicio de la enfermedad (48) . Adicionalmente al considerar la progresión de

ADAD, se ha estudiado que las neuronas colinérgicas (BFCN) son una de las primeras células cuya disfunción lleva a la pérdida de memoria temprana de corto plazo, esto se plantea como la “hipótesis colinérgica” de EA, una liberación reducida de acetilcolina de las neuronas del núcleo basal de Meynert confirmaron la presencia de un déficit colinérgico presináptico en el prosencéfalo basal de pacientes con EA (42) .

Marcadores para PET scan

En la búsqueda de un biomarcador con mayor utilidad se descubre un nuevo derivado modificado denominado con la letra F el cual ofrece una vida media de 110 minutos que permite su estudio en cualquier centro que cuente con un scanner PET. Hasta el momento se han desarrollado tres marcadores de F-PET amiloide que son el F-Flutemantol y F- Florbetaben los cuales han demostrado una relación con la formación de las placas amiloides en el cerebro.(15) , (43) (49) Adicionalmente el F-2-fluoro- 2-deoxy-D-glucose (FDG PET), ha permitido identificar las regiones cerebrales con menor metabolismo de glucosa como son la regiones corticales en la EA. (15)

Neurogranina.

En un estudio de Lashley et al se estudió la neurogranina (NG) una proteína dendrítica implicada en el desarrollo de las sinapsis en el hipocampo. Se ha visto que los niveles de NG están aumentados en pacientes con EA, el aumento de sus niveles está directamente relacionado con el el deterioro cognitivo, la atrofia cerebral y así mismo con un descenso del metabolismo de la glucosa que se puede identificar antes de que la enfermedad se haga sintomática. Hasta el momento, la medición de este marcador solo es posible en líquido cefalorraquídeo (15)

Glicoproteína y supresor de tumores Dickkopf (Dkk-3)

La expresión de esta glicoproteína se puede medir en el líquido cefalorraquídeo, su origen se encuentra en las neuronas de la corteza y en el plexo coroideo (50) Se observaron niveles elevados en pacientes con depresión, deterioro cognitivo leve y pacientes con EA. La sensibilidad para el diagnóstico de EA no es tan despreciable ya que el área bajo la curva es de (0.691) contemplando una sensibilidad y una especificidad aceptable a la hora del diagnóstico biomolecular. (50)

Apolipoproteína J

También conocida como clusterina es una proteína chaperona extracelular, que forma parte de la maquinaria de defensa que actúa contra proteínas extracelulares. Se llevó a cabo un estudio por Gupta F. et al en Australia en el año 2014 con 833 pacientes con un seguimiento a 18 meses y se encontró que la medición de esta proteína proporcionó una precisión diagnóstica para la EA mayor al 80%, y para deterioro cognitivo leve mayor al 70%. (51) (52) (53)

Diagnóstico mediante biomarcadores:

Para la aproximación diagnóstica se deben revelar algunas falacias acerca de su diagnóstico, la literatura plantea que la sensibilidad con la clínica está cercana al 85-90%, sin embargo estas aproximaciones están alejadas de la realidad (54) . En el año 2006, Según Sunderland y colaboradores el Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology sus autores que plantearon la posibilidad de combinar uno de los biomarcadores más frecuentemente usados AB42 y la proteína tau, encontrando una sensibilidad cercana al 90%, y una especificidad del 80%(54) . El uso de estos biomarcadores tiene varios usos en lo que respecta a la enfermedad de alzheimer (54) (8) , por ejemplo:

- a. Biomarcadores en el diagnóstico: AB42, tau, IL1, 3-nitrotirosin, α -1-antichymotrypsina, etc.
- b. Biomarcadores en el monitoreo de la terapia: Medición de su patrón cuantitativo.

- c. Biomarcadores en el medidor pronóstico y riesgo de la enfermedad: Medición longitudinal con monitoreo clínico.

Valor diagnóstico y su relación con la edad:

El rendimiento diagnóstico de estas pruebas se asocia estrechamente con la edad del paciente (27) . Los pacientes más ancianos son los que tienen más problemas. Un estudio realizado en una cohorte de 529 pacientes con demencia y 304 controles, además una cohorte longitudinal de 750 personas sin demencia, seguidos por al menos 2 años demostró lo siguiente: 1. El valor predictivo positivo se mantiene estable a pesar que aumente la edad del sujeto. 2. El Valor predictivo negativo se deteriora conforme aumenta la edad justificado en un mayor número de casos en pacientes más ancianos y 3. La razón de probabilidad (LR), aumenta el riesgo de presentar la enfermedad si se combinan varios marcadores al mismo tiempo. [5]. Por ejemplo en pacientes < de 64 años, la especificidad para AB 42, T-tau, p-Tau y su combinación es del 82%, 74%, 67% y 95% respectivamente. El LR (+) para estos biomarcadores se ha definido 3.2, 2,3 1,6 y 5,5 respectivamente. (27)

Valor diagnóstico de índices de Biomarcadores:

La combinación de biomarcadores eleva la precisión diagnóstica, es por esto que Seeburger J, et al en 2015, realizaron un estudio de cohorte, basado en el análisis de 227 muestras en pacientes y para el diagnóstico de enfermedad de alzheimer, se encontró lo siguiente: el índice t-tau/AB40 tiene un área bajo la curva - AUROC de 0,986 con sensibilidad 92% y especificidad 94%. Una relación p-tau /AB42 tiene AUROC de 0,972 con sensibilidad 94% y especificidad 90%. En conclusión la combinación mediante índices de los biomarcadores aumentan el valor diagnóstico y su precisión. (7) (17)

Valor diagnóstico de Biomarcadores más Escalas clínicas

Ganzer et al en 2003, mostró en su estudio de 173 pacientes, cuantificando biomarcadores como AB41-42, tau y Genotipo APO-E, y encontraron que el biomarcador con mayor utilidad combinado con una escala de medición clínica como el minimal mental arroja una sensibilidad del 92% y una especificidad del 87%. Concluyeron que el uso de biomarcadores con escalas de diagnóstico clínico mejoran la capacidad de diagnóstico. (55) .

Toma de muestras:

Datos tomados del (E-ADNI), Estudio Europeo de Iniciativa de Neuroimágenes en Enfermedad de Alzheimer - por su siglas en inglés en 2009, compararon la precisión diagnóstica de muestras frescas versus muestras congeladas.(7) . Luego de reclutar 49 pacientes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de alzheimer, midieron niveles AB42, p-tau 181, p-tau 231, t-tau, se encontró que el uso de muestras congeladas tenía una precisión diagnóstica cercana al 100% comparada con el 78% en deterioro cognitivo leve y 91% en muestra congelada comparada con 91% en enfermedad de alzheimer, este estudio concluyó la mejoría de la precisión con el método de congelación. (7) .(56)

Marcadores no clásicos:

Los miRNA son moléculas cuyas concentraciones se alteran en LCR en EA. En un estudio basado en tecnología proteómica de scan SOMA se encontró que por sus variaciones en EA pueden ser usadas como marcadores. Específicamente, su variante miR- 125b puede ser usada como un marcador no invasivo, ya que se encuentra disminuido hasta en un 82% de pacientes con EA. Hasta el momento, se han descrito 12 subtipos de mi RNA, con una especificidad del 95% y sensibilidad del 92%, su medición se hace en líquido cefalorraquídeo mediante técnicas de PCR. (57)

Mediante técnicas de espectrofotometría de masas, se han identificado mediadores de inflamación que aumentan en pacientes con EA (pro-orexina, LAMP1 y el ecto nucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 2) . Así mismo, esta tecnología ha permitido identificar proteínas del ciclo celular como la CDK2, CDK4, CDK6, ciclina B y ciclina D cuya expresión está aumentada en pacientes con Alzheimer, razón por la cual se cree son marcadores que podrían ser de utilidad. (57)

Costo-efectividad:

Si bien es cierto, se acepta que los biomarcadores mejoran la precisión diagnóstica, se plantea una pregunta de economía y utilidad; ¿es costo-efectivo incluir los biomarcadores en el set diagnóstico de deterioro cognitivo y enfermedad de alzheimer? (58) . Para esto se hizo un estudio de simulación matemática donde se planteaba el uso de estos biomarcadores y la calidad de vida ajustada a los 20 años (QALYs) de 20.000 pacientes con deterioro cognitivo leve, en donde se encontró que el índice de concordancia diagnóstica mediante la medición de AB42, t-tau y p-tau fue del 0.801 comparado con el 0,705 en quienes no se realizó la medición de biomarcadores, es decir realizar este biomarcador tiene mejor rendimiento diagnóstico que sólo la clínica y esto se comprobó mediante la medición de calidad de vida (58) . Además la simulación estimó una ganancia de 0,046 años en (QALYs) con un aumento del costo en promedio de 432 Euros adicionales, pero con la ganancia previa de 0.046 se hace un cálculo de ganancia de incremento neto monetario total de 486 Euros, en conclusión sí es costo-efectivo. (58)

Conclusiones

Hasta el momento no se puede hacer una recomendación clara acerca del uso de los biomarcadores, en el diagnóstico precoz de la Enfermedad de Alzheimer. Existe múltiples estudios que narran la eficacia y su ayuda diagnóstica como aproximación inicial en un paciente sin síntomas. Sin embargo estos estudios

tienen una validez interna y externa con aspectos por mejorar: Muestra pequeña y población heterogénea y estudios en animales. Nuestra recomendación es que se requieran más estudios para el uso de estos biomarcadores en la práctica diagnóstica diaria, estos estudios deben ser enfocados en receptores de proteínas que combinen que puedan detectar la mayor cantidad de carga de la enfermedad, es decir que tengan la mayor cantidad de Área bajo la curva. La costoeffectividad de su uso ya se demostró con la mejora en la aproximación y pronóstico de años perdidos cuando estos biomarcadores son pocos, sin embargo son estudios aislados que requieren confirmación. Por lo que concluyendo no recomendamos un tipo especial de biomarcador para el diagnóstico precoz.

Tabla 2. Comparación de los diferentes biomarcadores en el diagnóstico de Alzheimer precóz

Tipo de proteína	Sensibilidad	Especificidad	AUROC
tau	77.1%	77.6%	0.80
p-tau	85.2%	85.0%	0.89
AB 42	82 %	ND	ND
T tau + AB 40.	92%	94%	0.986
p-tau/AB42	94%	90%	0.972

Bibliografía:

- (1) Hölttä M, Hansson O, Andreasson U, Hertze J, Minthon L, Nägga K, et al. Evaluating amyloid- β oligomers in cerebrospinal fluid as a biomarker for Alzheimer's disease. *PloS one* 2013;8(6):e66381.
- (2) Nichols E, Szoeki C, Vollset S, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdela J, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology* 2019 Jan 1;18(1):88-106.
- (3) Rye PD, Booij BB, Grave G, Lindahl T, Kristiansen L, Andersen H, et al. A Novel Blood Test for the Early Detection of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2011;23(1):121-129.
- (4) Björkqvist M, Ohlsson M, Minthon L, Hansson O. Evaluation of a Previously Suggested Plasma Biomarker Panel to Identify Alzheimer's Disease. *PloS one* 2012;7(1):e29868.
- (5) Mattsson N, Carrillo MC, Dean RA, Devous MD, Nikolcheva T, Pesini P, et al. Revolutionizing Alzheimer's disease and clinical trials through biomarkers. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 2015;1(4):412-419.
- (6) Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, Takwoingi Y, Flicker L, Mason SE, et al. Plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *The Cochrane database of systematic reviews* 2014 Jun 10;2014(6):CD008782.

- (7) Seeburger J, Holder D, Combrinck M, Joachim C, Laterza O, Tanen M, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers Distinguish Post mortem- confirmed Alzheimer's disease from other dementias and Healthy controls in the OPTIMA cohort . 2014.
- (8) Arango V SS. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. Revista Facultad Nacional de Salud Pública 2012 Apr 1,;30(1):75-82.
- (9) Zenzmaier C, Marksteiner J, Kiefer A, Berger P, Humpel C. Biomedical Engineering; New biomedical engineering data have been reported by investigators at Institute for Biomedical Aging Research. Immunotherapy Weekly 2006 Nov 1,;258.
- (10) Khan TK, Sen A, Hongpaisan J, Lim CS, Nelson TJ, Alkon DL. PKC ϵ Deficits in Alzheimer's Disease Brains and Skin Fibroblasts. Journal of Alzheimer's disease : JAD 2015;43(2):491-509.
- (11) García-Blanco A, Peña-Bautista C, Oger C, Vigor C, Galano J, Durand T, et al. Reliable determination of new lipid peroxidation compounds as potential early Alzheimer Disease biomarkers. Talanta 2018 Jul 1,;184:193-201.
- (12) Huded CB, Bharath S, Chandra SR, Sivakumar PT, Varghese M, Subramanian S. Supportive CSF biomarker evidence to enhance the National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for diagnosis of Alzheimer's type dementia – A study from Southern India. Asian Journal of Psychiatry 2014;13:44-47.
- (13) Gomar JJ, Conejero-Goldberg C, Davies P, Goldberg TE. Anti-Correlated Cerebrospinal Fluid Biomarker Trajectories in Preclinical Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's Disease 2016 Apr 12,;51(4):1085-1097.

- (14) Scheltens P, Prins N, Lammertsma A, Yaqub M, Gouw A, Wink AM, et al. An exploratory clinical study of p38 α kinase inhibition in Alzheimer's disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2018 Apr 1,;5(4):464-473.
- (15) Martínez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, Zamora J, Flicker L, Bonfill Cosp X. 18F PET with flutemetamol for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *The Cochrane database of systematic reviews* 2017 Nov 22,;11(11):CD012884.
- (16) Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, Ukoumunne O, Ladds EC, Martin S. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *The Cochrane database of systematic reviews* 2017 Mar 22,;3(3):CD010803.
- (17) Wierenga CE, Hays CC, Zlatar ZZ. Cerebral Blood Flow Measured by Arterial Spin Labeling MRI as a Preclinical Marker of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2014 Jan 1,;42(Suppl 4):S411-S419.
- (18) Lee JH, Kreitzer AC, Singer AC, Schiff ND. Illuminating Neural Circuits: From Molecules to MRI. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2017 Nov 8,;37(45):10817-10825.
- (19) Shah DJ, Rohlfing F, Anand S, Johnson WE, Alvarez MTB, Cobell J, et al. Discovery and Subsequent Confirmation of Novel Serum Biomarkers Diagnosing Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2015 Oct 10,;49(2):317-327.

(20) Peña-Bautista C, López-Cuevas R, Cuevas A, Baquero M, Cháfer-Pericás C. Lipid peroxidation biomarkers correlation with medial temporal atrophy in early Alzheimer Disease. *Neurochemistry International* 2019;129:104519.

(21) Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeblerlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 2018 Jan 1;14(4):535-562.

(22) Tariot P, Lopera F, Langbum J, Ronald T, Hendrix S, Schneider L, et al. The Alzheimer's Prevention Initiative Autosomal Dominant Alzheimer's Disease trial. *Neurobiology of Aging* 2016 Mar 1;39:S8-S9.

(23) Ghidoni R, Squitti R, Siotto M, Benussi L. Innovative Biomarkers for Alzheimer's disease: Focus on the Hidden Disease Biomarkers. *Journal of Alzheimer's disease* 2018.

(24) Palmqvist S, Zetterberg H, Mattsson N, Johansson P, Minthon L, Blennow K, et al. Detailed comparison of amyloid PET and CSF biomarkers for identifying early Alzheimer disease. *Neurology* 2015 Oct 6;85(14):1240-1249.

(25) Kumar-Singh S, Theuns J, Van Broeck B, Pirici D, Vennekens K, Corsmit E, et al. Mean age-of-onset of familial alzheimer disease caused by presenilin mutations correlates with both increased A β 42 and decreased A β 40. *Human Mutation* 2006;27(7):686-695.

(26) Barrera-Ocampo A, Lopera F. Amyloid-beta immunotherapy: the hope for Alzheimer disease? *Colombia Médica* 2016 Dec 1;47(4):203-212.

- (27) Mattsson N, Rosen E, Hansson O, Aneasen N, Parnetti L, Jonsson M, et al. Age and diagnostic performance of Alzheimer disease CSF biomarkers. *Neurology* 2012;78(7):468-476.
- (28) Quiroz YT, Sperling RA, Norton DJ, Baena A, Arboleda-Velasquez JF, Cosio D, et al. Association Between Amyloid and Tau Accumulation in Young Adults With Autosomal Dominant Alzheimer Disease. *JAMA neurology* 2018 May 1,;75(5):548-556.
- (29) Kester M, Van Der A, Pijnenburg Y, Van Elk E, Van Der W. CSF biomarkers predict rate of cognitive decline In Alzheimer Disease . *International Endodontic Journal* 2009;52(S1):3-41.
- (30) Del Campo Milan M, Zuroff L, Jimenez CR, Scheltens P, Teunissen CE. Can agrin cerebrospinal fluid concentration be used as an early biomarker for Alzheimer's disease? *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 2015;1(1):75-80.
- (31) Lim YY, Hassenstab J, Cruchaga C, Goate A, Fagan AM, Benzinger TLS, et al. BDNF Val66Met moderates memory impairment, hippocampal function and tau in preclinical autosomal dominant Alzheimer's disease. *Brain* 2016 Aug 12,;139(10):2766-2777.
- (32) Maass A, Landau S, Baker SL, Horng A, Lockhart SN, La Joie R, et al. Comparison of multiple tau-PET measures as biomarkers in aging and Alzheimer's disease. *NeuroImage* 2017 Aug 15,;157:448-463.
- (33) Hampel H, Blennow K, Shaw LM, Hoessler YC, Zetterberg H, Trojanowski JQ. Total and phosphorylated tau protein as biological markers of Alzheimer's disease. *Experimental gerontology* 2010;45(1):30-40.

(34) Tort-Merino A, Olives J, León M, Peñaloza C, Valech N, Santos-Santos MA, et al. Tau Protein is Associated with Longitudinal Memory Decline in Cognitively Healthy Subjects with Normal Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid Biomarker Levels. *Journal of Alzheimer's Disease* 2019 Jul 2,;70(1):211-225.

(35) Salama M, Shalash A, Magdy A, Makar M, Roushdy T, Elbalkimy M, et al. Tubulin and Tau: Possible targets for diagnosis of Parkinson's and Alzheimer's diseases. *PloS one* 2018;13(5):e0196436.

(36) L Boissier-Molina 1, J Touchon 1, 2, g Pau 1, C Mourton-Gilles 1. Dètection des proteines tau dans le liquide cephalo-rachidien de patients atteints de dèvence de type Alzheimer.

(37) Weston PSJ, Poole T, Ryan NS, Nair A, Liang Y, Macpherson K, et al. Serum neurofilament light in familial Alzheimer disease. *Neurology* 2017 Jan 1,;89(21):2167-2175.

(38) Tolboom N, Yaqub M, van der Flier, Wiesje M, Boellaard R, Luurtsema G, Windhorst AD, et al. Detection of Alzheimer Pathology In Vivo Using Both 11C-PIB and 18F-FDDNP PET. *The Journal of Nuclear Medicine* 2009 Feb 1,;50(2):191-197.

(39) Zhang S, Smailagic N, Hyde C, Noel-Storr AH, Takwoingi Y, McShane R, et al. 11C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 Jul 23,;2014(7).

(40) Lashley T, Schott JM, Weston P, Murray CE, Wellington H, Keshavan A, et al. Molecular biomarkers of Alzheimer's disease: progress and prospects. *Disease models & mechanisms* 2018 May 8,;11(5):dmm031781.

- (41) Rudzinski LA, Fletcher RM, Dickson DW, Crook R, Hutton ML, Adamson J, et al. Early Onset Familial Alzheimer Disease With Spastic Paraparesis, Dysarthria, and Seizures and N135S Mutation in PSEN1. *Alzheimer disease and associated disorders* 2008 Jul;22(3):299-307.
- (42) Ortiz-Virumbrales M, Moreno CL, Kruglikov I, Marazuela P, Sproul A, Jacob S, et al. CRISPR/Cas9-Correctable mutation-related molecular and physiological phenotypes in iPSC-derived Alzheimer's PSEN2 N141I neurons. *Acta Neuropathologica Communications* 2017;5(1):1-20.
- (43) Fleisher AS, Chen K, Quiroz YT, Jakimovich LJ, Gomez MG, Langois CM, et al. Florbetapir PET analysis of amyloid- β deposition in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer's disease kindred: a cross-sectional study. *Lancet neurology* 2012 Nov 6;11(12).
- (44) Cacace R, Slegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 2016 Jun;12(6):733-748.
- (45) Coppry A, Jeanne-Leroyer C, Noize A, Dumartin A, Boyer A, Bertrand X, et al. Very early-onset sporadic Alzheimer's disease with a de novo mutation in the PSEN1 gene. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2018 Oct 29,.
- (46) D'Addario C, Candia SB, Arosio B, Di Bartolomeo M, Abbate C, Casè A, et al. Transcriptional and epigenetic phenomena in peripheral blood cells of monozygotic twins discordant for Alzheimer's disease, a case report. *Journal of the neurological sciences* 2017 Jan 15;372:211-216.
- (47) Alzheimers disease. APOE*E2 allele delays age of onset in PSEN1 E280A. 2015.

(48) Lalli MA, Cox HC, Arcila ML, Cadavid L, Moreno S, Garcia G, et al. Origin of the PSEN1 E280A mutation causing early-onset Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 2014 Oct;10(5):S277-S283.e10.

(49) Fuller J, Cronin-Golomb A, Gatchel J, Norton D, Guzmán-Vélez E, Jacobs H, et al. Biological and Cognitive Markers of Presenilin1 E280A Autosomal Dominant Alzheimer's Disease: A Comprehensive Review of the Colombian Kindred. *J Prev Alzheimers Dis* 2019 Apr;6(2):112-120.

(50) Zenzamaier C, Marksteiner J, Kiefer A, Berger P, Humpel C. Dkk-3 Is elevated in CSF and plasma of Alzheimer's disease patients. *Immunotherapy Weekly* 2006 Nov 1,:258.

(51) Gupta VB, Doecke JD, Hone E, Pedrini S, Laws SM, Thambisetty M, et al. Plasma apolipoprotein J as a potential biomarker for Alzheimer's disease: Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle study of aging. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 2016;3(1):18-26.

(52) van der Flier, Wiesje M, PhD, Pijnenburg YA, MD, Fox NC, Prof, Scheltens P, Prof. Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE ε4 allele. *Lancet Neurology, The* 2010;10(3):280-288.

(53) Liaing H, Russell C, Pike I, Ward M. A glyco tmt-srm assay for measuring plasma clusterin glycosylation associated with increasing brain atrophy in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 2015;11(7):P871.

(54) Sunderland T, Hampel H, Takeda M, Putnam KT, Cohen RM. Biomarkers in the Diagnosis of Alzheimer's Disease: Are We Ready? *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 2006 Sep;19(3):172-179.

(55) Ganzer S, Arlt S, Schoder V, Buhmann C, Mandelkow E-, Finckh U, et al. CSF-tau, CSF-A β 1-42, ApoE-genotype and clinical parameters in the diagnosis of Alzheimer's disease: combination of CSF-tau and MMSE yields highest sensitivity and specificity. *J Neural Transm* 2003;110(10):1149-1160.

(56) Buerger K, Frisoni G, Uspenskaya O, Ewers M, Zetterberg H, Geroldi C, et al. Validation of Alzheimer's disease CSF and plasma biological markers: the multicentre reliability study of the pilot European Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (E-ADNI). *Experimental gerontology* 2009;44(9):579-585.

(57) El Kadmiri N, Said N, Slassi I, El Moutawakil B, Nadifi S. Biomarkers for Alzheimer Disease: Classical and Novel Candidates' Review. *Neuroscience* 2018 Feb 1,;370:181-190.

(58) Handels R, Wimo A, Dodel R, Kramberg M, Visser P, Molinuevo J, et al. Cost-utility of Using Alzheimer's disease Biomarkers in Cerebrospinal Fluid to predict progression from Mild Cognitive Impairment to Dementia . 2017.