



BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Manuel Pina Sánchez

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Junio 2019

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una neurodegeneración progresiva del cerebro, responsable de dos tercios de los 50 millones de casos de demencia registrados en el mundo¹.

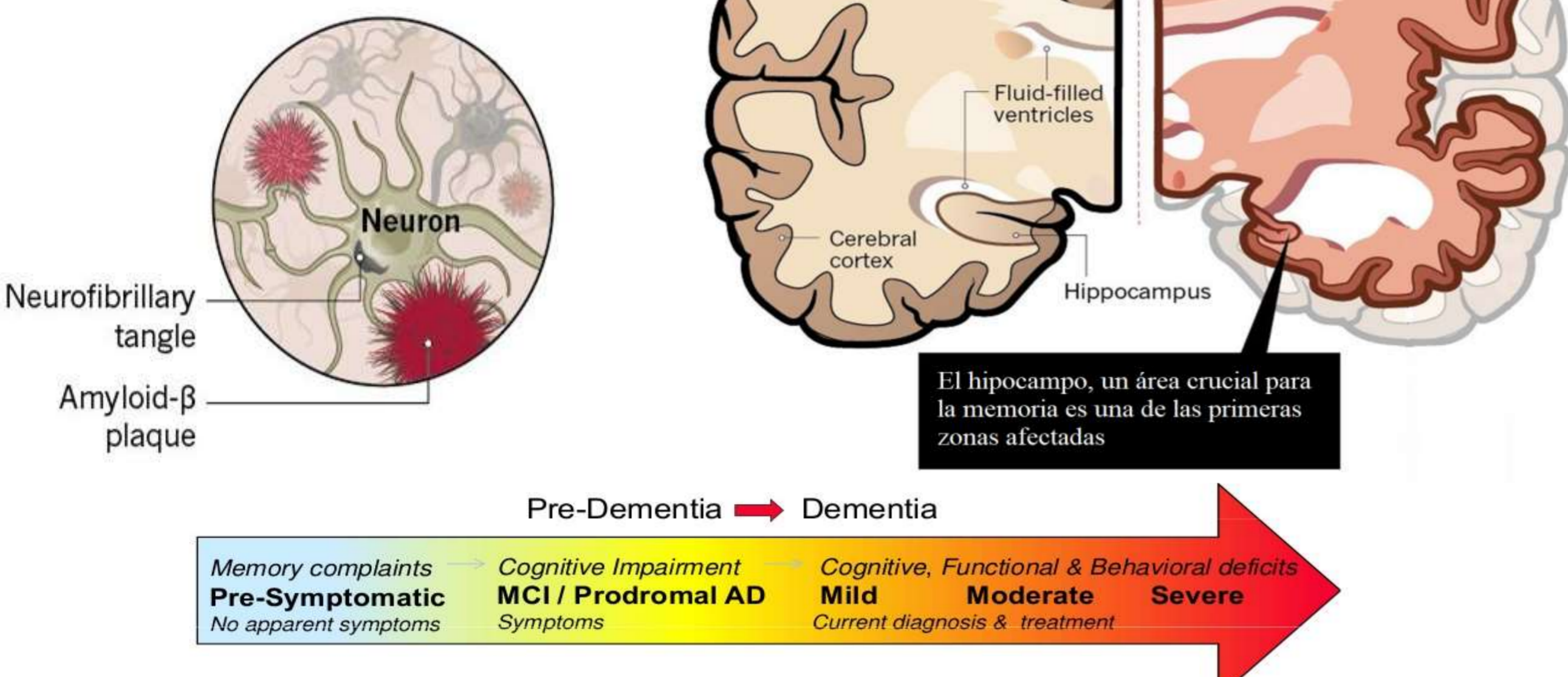


Figura 1. Alteraciones y estadios en la EA

Encontrar biomarcadores precisos para asegurar el diagnóstico temprano permitirá la intervención de la EA antes de que la neurodegeneración sea significativa que es cuando más eficaz es el tratamiento.

OBJETIVO

Analizar el estado del desarrollo actual de los biomarcadores de la EA y de sus potenciales avances próximos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales de investigación:

- Revisión de la literatura científica sobre biomarcadores y EA: búsqueda, organización, análisis y valoración de trabajos científicos relevantes sobre el tema.
- Entrevistas a profesionales responsables de unidades de Alzheimer con el propósito de obtener información de los consultados sobre biomarcadores actualmente utilizados y en fase experimental

Métodos utilizados:

- Búsqueda bibliográfica para la obtención de documentos relevantes fue mediante descripciones como: "Alzheimer disease", "Biomarkers Alzheimer", "Alzheimer biomarker consensus"
- Bases las bases de datos Google Scholar y Pubmed.
- Cuestionarios a profesionales del campo¹³.

RESULTADOS

Tabla 1. Resumen del estado de los biomarcadores de CSF⁵

Bio marcador	EA	Interpretación
Aβ42/Aβ40	Niveles bajos en EA y EA prodrómico S y E de 94% y 86,7% 50% menos respecto a CS	Mayor S y E que Aβ42 solo Menos variación interindividual Menos errores en la interpretación Mayor consenso en valores diagnóstico Diferencia MCI estable de MCI-EA
T-Tau	Altos niveles en EA y EA prodrómico Aumento del 300% frente a CS S y E de 80% y 90%,	Niveles altos de T-Tau reflejan neurodegeneración Los niveles son elevados en otras enfermedades Diferencian MCI estable y MCI-EA ³
P-Tau	Altos niveles de P-Tau se encuentran en EA y EA prodrómico Aumento del 200% frente a CS S y E de 85% y 68%	Refleja la formación de ovillos neurofibrilares No asociado a otras enfermedades neurodegenerativas Diferencian MCI estable de MCI-EA ⁴
Neurogranina	Niveles altos en EA y EA prodrómico Aumento del 240% frente a CS	Refleja la pérdida dendrítica Seguimiento de MCI a EA Específico para EA

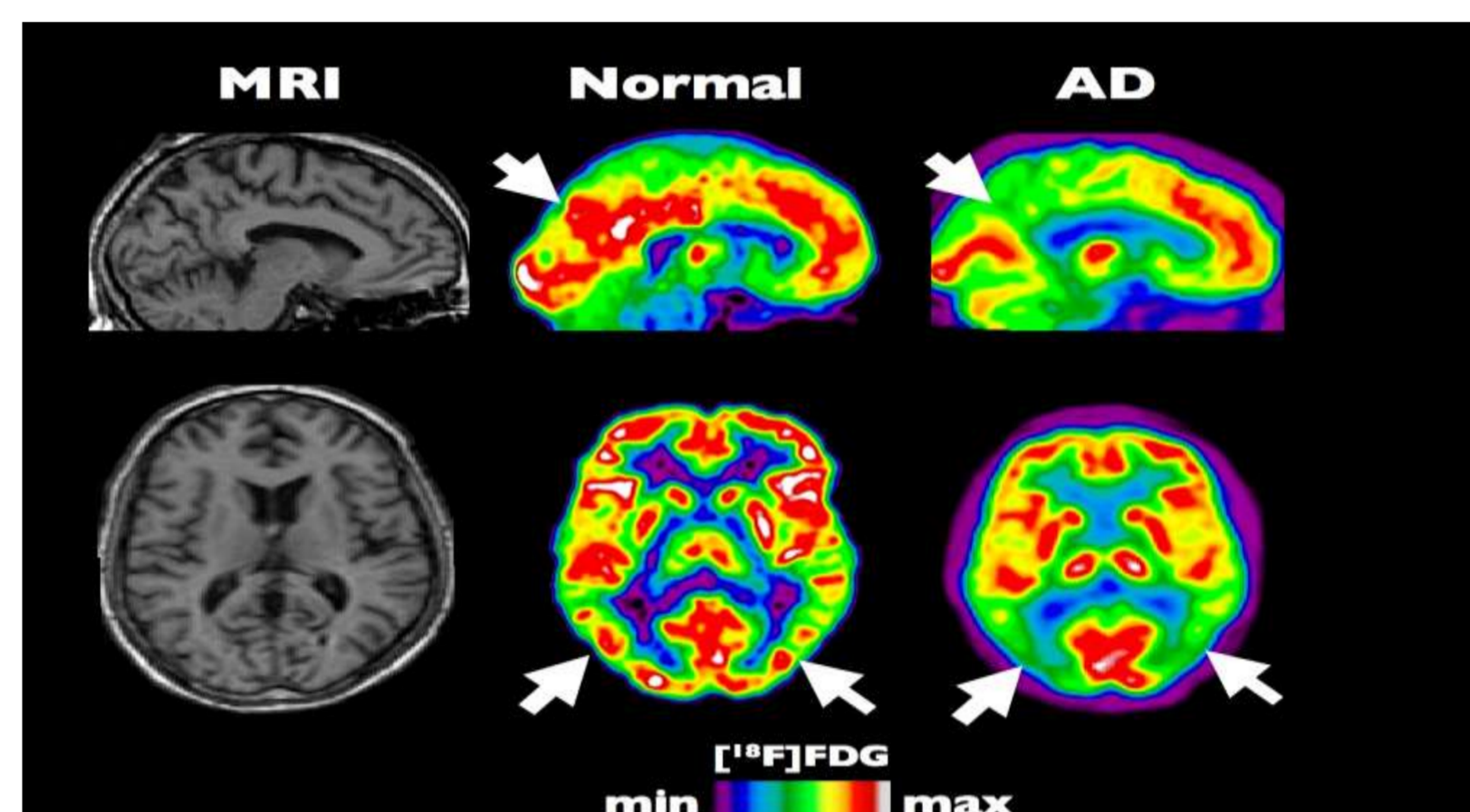
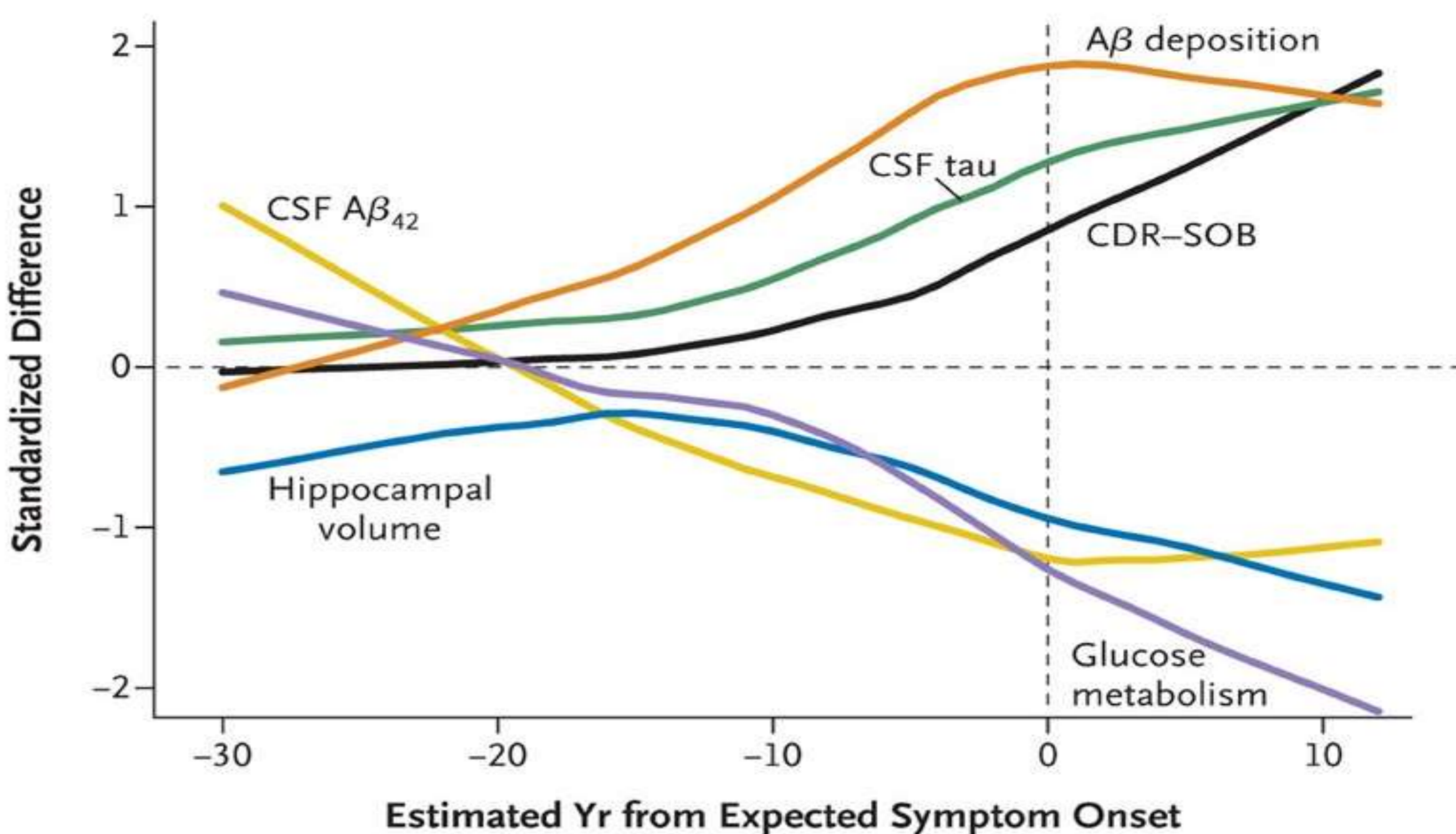
E: Especificidad, EA: Enfermedad de Alzheimer, CS: Controles Sanos, MCI: Defecto Cognitivo Leve, MCI-EA: MCI asociado a EA, S: Sensibilidad.

Tabla 2. Resumen del estado de los biomarcadores plasmáticos⁵

Bio marcador	EA	Interpretación
NFL	Niveles altos en EA y EA prodrómico Aumento del 47% frente a CS	Refleja neurodegeneración No es específico para EA
Análisis Multiproteico	Niveles altos en EA y EA prodrómico S 0,42% y E 0,98% ⁴	Técnica de screening VPN de 0,93 ⁴

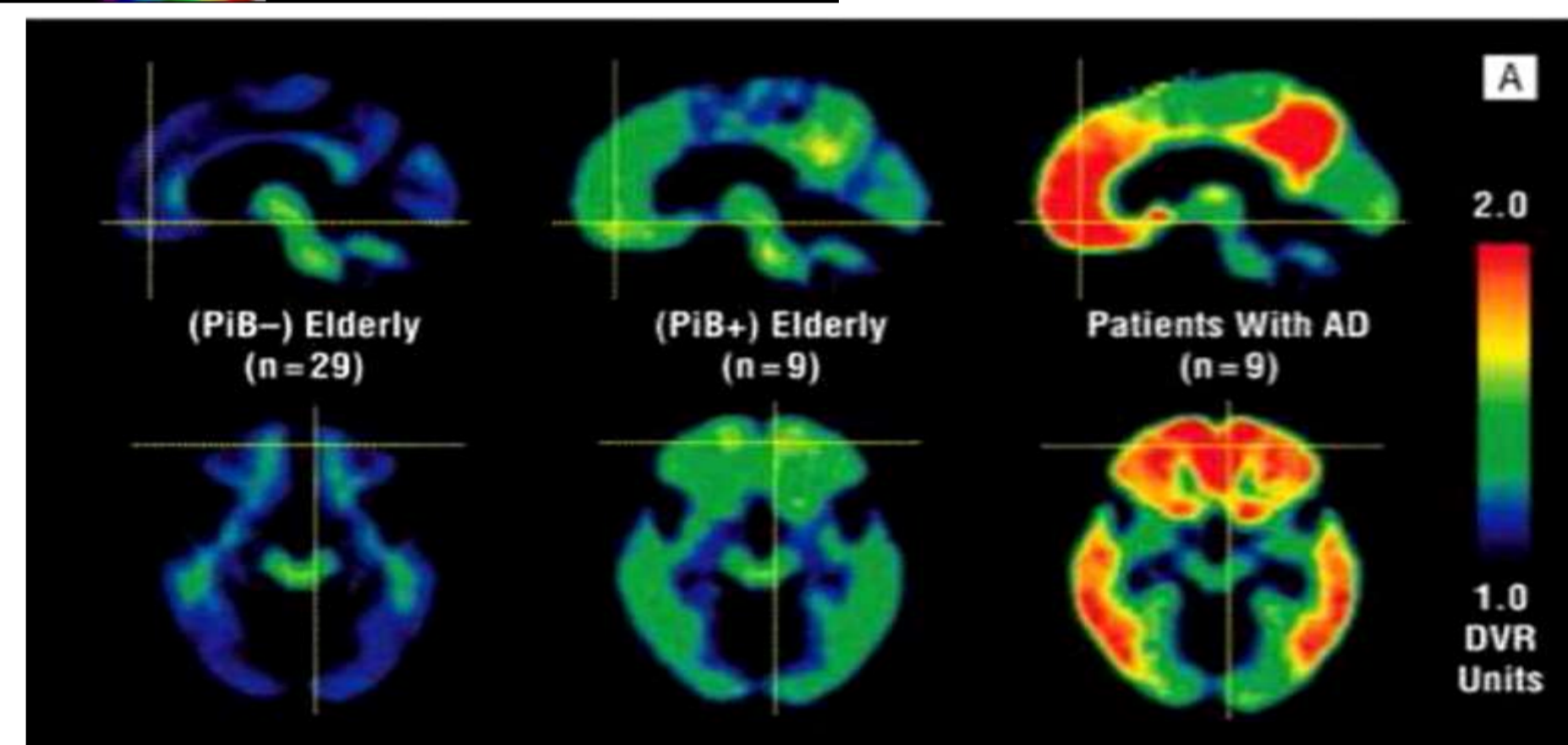
NFL: Cadena Ligera de Neurofilamentos, VPN: Valor Predictivo Negativo.

Figura 2. Diferencias en EA con respecto a CS frente al tiempo de instauración²



Metabolismo cerebral observado mediante FDG-PET. Se observa hipometabolismo en la zona temporo-parietal y cíngulo posterior en pacientes con Alzheimer respecto a CS.

Niveles de Aβ, medidos con PiB-PET. Se observa una retención inespecífica a nivel de la materia blanca, en lóbulo temporal y frontal.

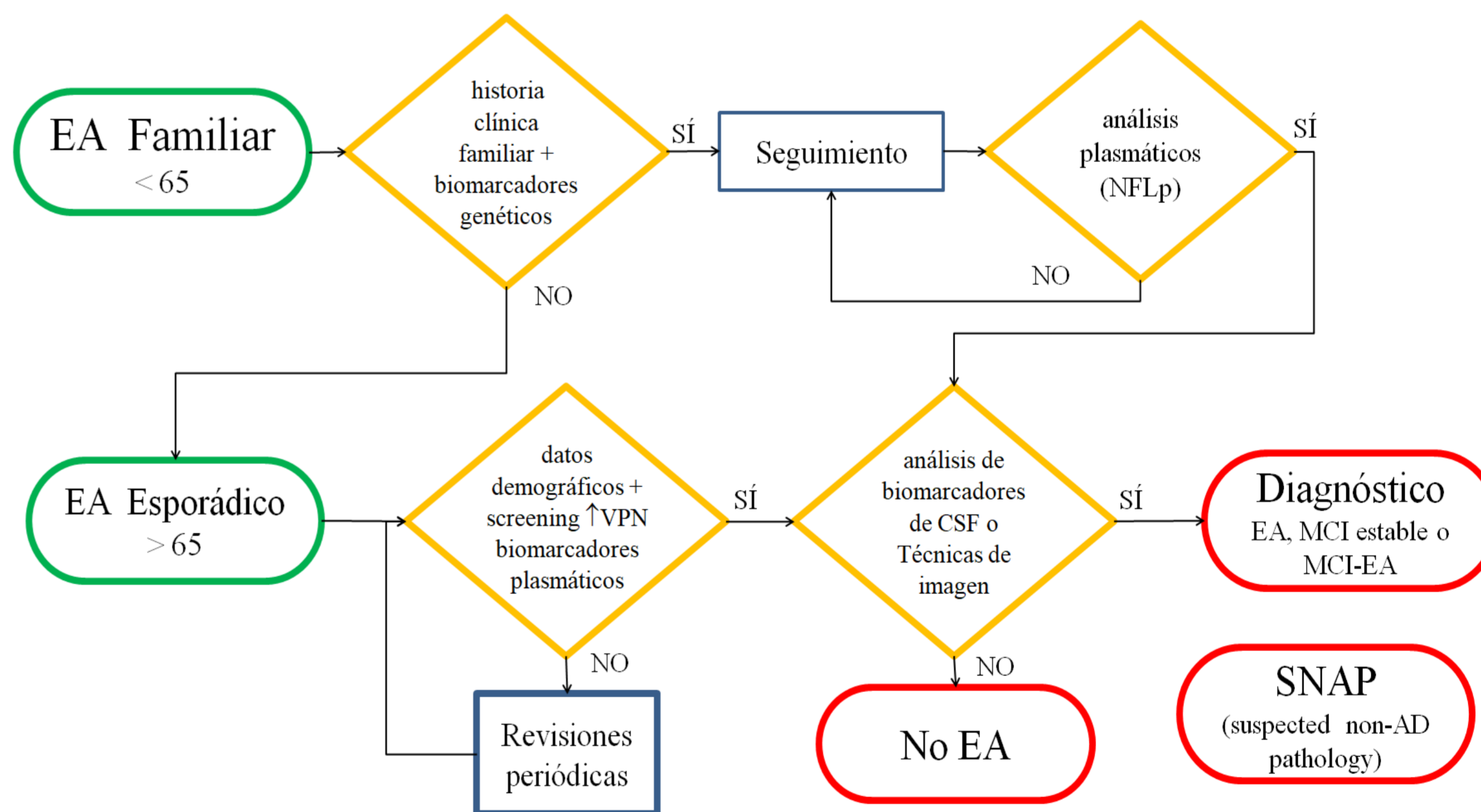


FDG-PET: Topografía por Emisión de Positrones con Fluorodesoxiglucosa, PiB-PET: Topografía por emisión de positrones con Pittsburgh Compound-B.

DISCUSIÓN

Tomando de partida el esquema del trabajo de Lewczuk, P et al., 2018⁷ se pretende ampliarlo con los biomarcadores estudiados para diagnosticar estadios anteriores a EA, procurando el máximo de cobertura y mínimo coste.

Figura 3. Esquema de diagnóstico propuesto



CONCLUSIONES

1. Existen dos líneas de investigación:

- A nivel clínico⁶: Las técnicas de imagen multimodal, así como, los nuevos marcadores PET, que comienzan a incorporarse en el diagnóstico de la EA a nivel de ensayos clínicos.
- A nivel de ensayos clínicos: Los biomarcadores plasmáticos, que minimizan los riesgos en la toma de muestra de los pacientes con respecto a CSF y los equipos no necesitan tanta sensibilidad como para análisis de orina o saliva³.

2. El diagnóstico precoz y preciso:

- Permitirá conseguir los mejores resultados de los tratamientos existentes.
- Ayudará a evaluar los tratamientos en investigación en diversas situaciones con máxima eficacia, p. ej. el estudio de los anticuerpos monoclonales para Aβ o la transfusión de albúmina, ambos considerados tratamientos prometedores.

BIBLIOGRAFÍA

- Organización Mundial de la Salud y Alzheimer's Disease International, Demencia: una prioridad de salud pública (2017).
- Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., ... & Holtzman, D. M. (2012). Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 367(9), 795-804.
- Humpel C., 2011. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends in biotechnology*, 29(1), 26-32..
- O'Bryant, S. E., Edwards, M., Johnson, L., Hall, J., Villarreal, A. E., Britton, G. B., ... & Graff-Radford, N. R. (2016). A blood screening test for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 3, 83-90.
- Blennow, K. (2017). A review of fluid biomarkers for Alzheimer's disease: moving from CSF to blood. *Neurology and therapy*, 6(1), 15-24
- Servicio de Neurología, Hospital Ruber Internacional. Dr. Jiménez.
- Lewczuk, P., Riederer, P., O'Bryant, S. E., Verbeek, M. M., Dubois, B., Visser, P. J., ... & Jack Jr, C. R. (2018). Cerebrospinal fluid and blood biomarkers for neurodegenerative dementias: an update of the Consensus of the Task Force on Biological Markers in Psychiatry of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. *The world journal of biological psychiatry*, 19(4), 244-328.