



# Revista Española de Geriatria y Gerontología

www.elsevier.es/regg



## Papel de los biomarcadores en el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer

José L. Molinuevo Guix

Unidad de Alzheimer y Otros Trastornos Cognitivos, Servicio de Neurología, ICN, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

### Palabras clave:

Biomarcadores  
Deterioro cognitivo leve  
Enfermedad de Alzheimer  
Líquido cefalorraquídeo

### RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de deterioro cognitivo y conductual en adultos. Actualmente, el diagnóstico se realiza en las fases avanzadas de la enfermedad. La posible prevención de la enfermedad, su abordaje temprano y la aparición de posibles terapias que puedan variar la evolución natural de la EA hace preciso el diagnóstico precoz en fase prodrómica (o antes si es posible) de la enfermedad. El concepto sindrómico de deterioro cognitivo leve (existencia de un deterioro detectable y cuantificable en alguno de los dominios cognitivos pero que no afecta —o no lo hace sustancial— a la ejecución autónoma de funciones instrumentales) con sus variantes ayudó a la visualización más patente de fases predemenciales de la EA aunque su origen pueda ser plurietiológico. El uso de biomarcadores como la determinación de proteínas implicadas en la enfermedad en líquido cefalorraquídeo (LCR) —beta-amiloide 42, tau total y tau fosforilada—, las mediciones del hipocampo y el córtex entorrinal por resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones (tanto de glucosa como de amiloide), solos o en combinación, pueden hacer posible efectuar diagnósticos más tempranos y etiológicos. Los pacientes con EA presentan una concentración disminuida de beta-amiloide 42 y un incremento de los niveles de tau total y tau fosforilada en el LCR.

© 2011 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Role of biomarkers in the early diagnosis of Alzheimer's disease

### ABSTRACT

Alzheimer's disease is the most frequent cause of cognitive decline and behavioral abnormalities in adults. Diagnosis is currently made in the advanced phases. An early diagnosis in the prodromal phase (or earlier if possible) is required for the prevention of this disease, its early management and the development of potential therapies that could alter its natural course. The syndromic concept of mild cognitive impairment (the presence of detectable and quantifiable deterioration in one of the cognitive domains but without affecting —or without substantially affecting— autonomic performance of instrumental function) and its variants has aided understanding of the predementia stages of Alzheimer's disease, even though its etiology may involve multiple factors. The use of biomarkers such as determination of the proteins involved in the disease in cerebrospinal fluid ( $A\beta_{42}$ -amyloid, total and phosphorylated tau) and measurement of the hippocampus and entorhinal cortex with magnetic resonance imaging and positron emission tomography (both glucose and amyloid measurements), alone or combined, could allow early and etiologic diagnosis. Patients with Alzheimer's disease show reduced  $A\beta_{42}$ -amyloid levels and increased total and phosphorylated tau levels in cerebrospinal fluid.

© 2011 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Keywords:

Biomarkers  
Mild cognitive impairment  
Alzheimer's disease  
Cerebrospinal fluid

## Introducción

Existen pocas dudas acerca de la importancia sociosanitaria que alcanza la demencia en los países desarrollados, siendo considerada por muchos autores como la epidemia del presente siglo. La prevalencia del síndrome demencial en la población de 65 a 70 años en España y Europa oscila entre el 9,1 y el 13,9% y aumenta de manera progresiva con la edad. Se estima que afecta al 0,6-1% de las personas entre 65 y 69 años de edad y al 20-30% de las personas con edades iguales o superiores a los 90 años<sup>1</sup>. La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa, caracterizada fundamentalmente por un deterioro cognitivo y conductual de inicio insidioso y progresivo de aparición en la edad adulta, y que es responsable del 70 al 76% de los casos de demencia en los países desarrollados. En este contexto demográfico cobra especial importancia tanto el diagnóstico precoz como el desarrollo de estrategias preventivas que puedan disminuir esta incidencia.

La etiología de la EA es desconocida y es probable que se trate de una enfermedad de causa multifactorial. Una de las hipótesis más aceptadas actualmente para explicar el proceso fisiopatológico de la EA es la teoría de la cascada amiloide, la cual postula un papel central del péptido beta-amiloide. Así, existiría un desequilibrio crónico entre la producción y la eliminación del péptido beta-amiloide que produciría la acumulación de éste iniciando una compleja cascada que finalizaría con la muerte neuronal<sup>2</sup>. Asimismo, desde un punto de vista anatómico, las estructuras del lóbulo temporal medial —en concreto el hipocampo y el córtex entorrinal— son esenciales para el desarrollo de la memoria normal y se sabe que en la EA se ven afectadas precozmente. El conocimiento de las proteínas implicadas en su fisiopatología y de las áreas anatómicas de inicio de la enfermedad ha favorecido el inicio de la búsqueda de los marcadores etiológicos. Actualmente, el hecho de tener un buen conocimiento de los síntomas de la enfermedad permite su diagnóstico sobre la base de criterios clínicos. No obstante, es necesario encontrar biomarcadores que establezcan un diagnóstico etiológico de la EA en la fase prodrómica o incluso en la fase preclínica de la enfermedad. Este diagnóstico precoz permitiría desarrollar estrategias terapéuticas que prevengan o retrasen el inicio de la demencia y ofrecer un pronóstico exacto a aquellos sujetos susceptibles de desarrollar una demencia.

Actualmente, el diagnóstico de la EA se basa en la aplicación de criterios clínicos; los más utilizados son los del NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)<sup>3</sup> o la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders<sup>4</sup>. Ambos criterios se basan en aspectos clínicos y exigen la presencia de demencia para poder establecer el diagnóstico, por lo que no permiten efectuar un diagnóstico precoz en la fase de "no demencia" de la enfermedad. Por otra parte, únicamente permiten hacer un diagnóstico de EA probable en vida y precisan de un estudio neuropatológico para poder establecer un diagnóstico definitivo de EA. El examen neuropatológico de pacientes con EA a nivel macroscópico muestra una atrofia cerebral de predominio cortical más pronunciada en el córtex temporal medial. A nivel microscópico se observa una extensa pérdida neuronal, así como placas amiloideas y ovillos neurofibrilares, 2 lesiones características de esta enfermedad<sup>5</sup>. En resumen, las limitaciones fundamentales de los criterios actuales son: *a)* no permiten un diagnóstico etiológico directo, sino que el diagnóstico etiológico de la EA se realiza por exclusión, y *b)* requieren que el sujeto cumpla las características y criterios de demencia, lo cual implica la alteración de 2 dominios y de las actividades de la vida diaria. En consecuencia, es evidente que si aplicamos criterios clínicos resulta imposible el diagnóstico de la EA durante las fases más precoces y en ausencia de demencia. La solución de ambas limitaciones pasa sin duda —como se verá más adelante— por el desarrollo de marcadores, tanto de imagen como marcadores biológicos del proceso fisiopatológico. De hecho, basándose en estos argumentos, Dubois et al han propuesto recientemente unos nuevos criterios de investigación para el diagnóstico de la EA<sup>6</sup>.

## Aproximación al diagnóstico precoz

Un intento por identificar más precozmente la EA fue la creación del concepto de deterioro cognitivo leve (DCL), acuñado para referirse a sujetos que no presentaban demencia pero que tampoco eran cognitivamente normales. Si bien el término DCL inicialmente se reservó para personas con problemas de memoria, en estudios epidemiológicos amplios —como el estudio canadiense y el de Indianápolis sobre salud y envejecimiento— también se puso de manifiesto la presencia de un grupo más extenso de individuos que se encontraban entre la normalidad cognitiva y la demencia (deterioro cognitivo sin demencia) e, independientemente de su causa, presentaban déficits en alguna de las áreas cognitivas<sup>7</sup>. En este sentido, con los años se aceptó una definición ampliada de DCL que incluía a individuos con un deterioro mayor de lo esperable para su edad en cualquier dominio cognitivo. En todas las propuestas para la caracterización y el diagnóstico del DCL<sup>8,9</sup> subyacen 2 aspectos fundamentales: la existencia de un deterioro cognitivo detectable y cuantificable (que para algunos autores implica la utilización de pruebas neuropsicológicas), y la intención de aplicarlos a pacientes sin demencia. Entre los subtipos de DCL, el amnésico (DCL-a) es el tipo más conocido, más estudiado y mejor definido. Ello probablemente tenga relación con el papel predominante que ejercen los fallos de memoria en la mayoría de casos de EA típica incipiente. Si bien el concepto y la definición de DCL-a ofrecieron la gran ventaja de conceptualizar de una forma sencilla una situación que en cierto número de casos es prodrómica de la EA, el grupo de pacientes que cumplen los mencionados criterios dista mucho de presentar un perfil homogéneo. Como consecuencia de ello, se produce el primer divorcio en torno al concepto de DCL. Para algunos autores, el DCL representa una entidad prodrómica de una demencia que, en el caso del DCL-a, puede significar un estado incipiente de EA que, por consiguiente, merece ser tratado. Sin embargo, para otros autores la heterogeneidad de los pacientes que cumplen estos criterios impide su clasificación como entidad clínica. Esta discusión, lejos de ser banal, es sumamente relevante, pues pone en evidencia, en el momento que aparezca, un tratamiento efectivo para este grupo de pacientes. Asimismo, si se pudieran identificar las diferentes demencias en su fase "predemencial" —es decir, en la fase preclínica o prodrómica— el término DCL dejaría de tener sentido para algunos autores, puesto que se podría diagnosticar las enfermedades por su nombre en una fase más precoz de lo que los criterios actuales convencionales permiten. La limitación más grande del concepto de DCL no viene dada por la dificultad de aplicar los criterios diagnósticos, sino por tratarse de un concepto sindrómico y no de un concepto nosológico. En este sentido, se sabe que la evolución clínica es heterogénea y que algunos pacientes con DCL nunca desarrollan EA.

En resumen, los criterios actuales de EA no permiten un diagnóstico ni temprano ni etiológico, y el concepto de DCL engloba un síndrome que no siempre permite diagnosticar la EA en su fase prodrómica. Sobre la base de estos argumentos es fácil entender la necesidad imperativa de diagnosticar la EA en su fase prodrómica con el soporte de biomarcadores que permitan un diagnóstico etiológico.

## Los biomarcadores

Para que un biomarcador tenga utilidad es necesario que su determinación permita detectar la enfermedad en estadios precoces y que presente una buena sensibilidad y especificidad, así como ser fidedigno, reproducible y simple de realizar. En este sentido, el conocimiento de los principales hallazgos neuropatológicos y fisiopatológicos de la EA ha permitido detectar algunas de las proteínas implicadas en la enfermedad. Así, parece lógico intentar utilizar estas proteínas como biomarcadores, ya que podrían detectar una manifestación fundamental de la neuropatología de la EA. Asimismo, las estructuras del lóbulo temporal medial —en concreto el hipocampo y el córtex entorrinal— son esenciales para el desarrollo de la memoria normal y se

sabe que en la EA se afectan precozmente. Estudios con resonancia magnética (RM) cuantitativa han sugerido que la atrofia hipocámpica se inicia con anterioridad al inicio de la demencia y aumenta con la progresión de la enfermedad, por lo que podría ser un buen marcador.

En consecuencia, existen varios marcadores de la EA que en la actualidad ya se han incluido como parte de los nuevos criterios diagnósticos: a) la determinación de proteínas en líquido cefalorraquídeo (LCR) implicadas en la EA (beta-amiloide 42, tau total y tau fosforilada); b) las mediciones del hipocampo y el córtex entorrinal mediante RM, y c) la tomografía por emisión de positrones (tanto de glucosa como de amiloide). En nuestra opinión, los más asequibles en la actualidad (tanto económicamente como de manejo) y que mantienen una elevada sensibilidad y especificidad diagnóstica son los biomarcadores determinados en LCR. En este sentido, los pacientes con EA presentan una concentración disminuida de beta-amiloide 42 y un incremento de los valores de tau total y tau fosforilada en LCR<sup>10</sup>. Diferentes series han evidenciado que la alteración de estos biomarcadores se ha asociado a una mayor tasa de conversión a EA en pacientes con DCL y se correlaciona con cambios neuropatológicos en la EA<sup>11</sup>, sugiriendo que el estudio del LCR es un buen biomarcador de la EA en fases de "no demencia". Si bien todavía se realiza en el marco de investigación, es fácil predecir que en breve será un requisito para el biodiagnóstico precoz de la EA. Su principal limitación para implementar el estudio de biomarcadores en el LCR en una técnica rutinaria es que requiere de una punción lumbar (técnica con pocas complicaciones pero invasiva). A su vez, si consideramos la aplicación de los nuevos criterios, todos aquellos pacientes con un déficit de memoria episódica que presenten una alteración de los biomarcadores en LCR cumplirían los nuevos criterios diagnósticos de EA y, por consiguiente, se podría diagnosticar la enfermedad en fase prodrómica: antes de que aparezca la demencia. La experiencia en nuestro centro confirma este hecho y avala a su vez la ausencia de efectos secundarios de esta técnica, cuyo único efecto secundario sería la cefalea pospunción, que se produce en menos del 5% de las personas mayores, tanto controles como pacientes, a las que se aplica esta técnica. A continuación se incluyen algunos resultados iniciales de los estudios realizados, tanto en personas con EA de etiología compleja (esporádica) como en las que presentan EA determinada genéticamente (mutaciones de la presenilina 1 [PSEN1]). Estos resultados fueron presentados en la reunión de la Sociedad Española de Neurología en noviembre de 2009<sup>12-14</sup> y actualmente se encuentran en prensa en diferentes revistas indexadas. El primer trabajo<sup>12</sup> tenía como objetivo analizar los valores de beta-amiloide 1-42 y de proteínas tau y fosfo-tau en LCR en una cohorte prospectiva que incluía controles, sujetos con quejas subjetivas de memoria, pacientes con DCL-a y DCL no amnésico y EA inicial, así como valorar su utilidad en el diagnóstico precoz de la EA. Los resultados mostraron que los biomarcadores en LCR son muy sensibles para el diagnóstico de la EA y que permitían la identificación de pacientes con DCL cuyo sustrato biológico es una EA (prodrómica). Asimismo, la combinación de biomarcadores (ratio tau/1-42-amiloide) mejoraba la especificidad diagnóstica, siendo por tanto viable realizar el diagnóstico de la EA en fase prodrómica utilizando los nuevos criterios publicados. Cuando se lleva a cabo la RM aplicando la técnica de "morfometría basada en vóxeles"<sup>13</sup>, en la población en fase prodrómica se observa que la proteína tau total y la fosfo-tau 181 se asocian a la pérdida de volumen de sustancia gris en regiones típicamente afectadas en la EA y, por tanto, reflejan el grado de daño neuronal ya en estadios previos a la manifestación de la demencia. Asimismo, cuando estudiamos a pacientes pertenecientes a familias cuya EA es producida por una mutación en el gen de la PSEN1, observamos que los valores de beta-amiloide 1-42 en LCR de sujetos asintomáticos portadores de alteraciones genéticas se correlacionan inversamente con la edad ajustada (edad media del inicio de la enfermedad en relación con la edad actual del paciente). Ello sugiere una disminución de beta-amiloide en la fase asintomática a medida que nos acercamos a la edad de

inicio de la sintomatología. Finalmente, estudios más recientes de nuestro grupo han demostrado la capacidad que presentan estos biomarcadores para detectar cambios estructurales muy tempranos en la fase preclínica de la enfermedad, tanto en los pacientes asintomáticos a riesgo como en los presintomáticos<sup>15-17</sup>.

## Conclusiones

En resumen, los biomarcadores determinados en LCR permiten realizar un diagnóstico biológico y precoz de la EA antes de que aparezca la demencia. Los valores de beta-amiloide 1-42 son los primeros que se alteran (años antes de que aparezca la sintomatología), mientras que los valores de tau total y fosfo-tau en LCR son más tardíos y se correlacionan con el incremento de los síntomas y la pérdida neuronal medida por RM. Estos biomarcadores permiten a su vez detectar cambios estructurales muy precoces en la fase preclínica. En un futuro cercano será útil y necesario realizar el diagnóstico precoz y preciso de la EA, puesto que permitirá utilizar fármacos modificadores del curso de la enfermedad que retrasarán, e incluso disminuirán, la incidencia de demencia.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. *Neurology*. 1999;52:78-84.
2. Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell*. 2005;120:545-55.
3. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34:939-44.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
5. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82:239-59.
6. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6:734-46.
7. Levy R. Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr*. 1994;6:63-8.
8. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kommen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56:303-8.
9. Robles A, Del Ser T, Alom J, Peña-Casanova J; Grupo Asesor del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*. 2002;17:17-32.
10. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2003;2:605-13.
11. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, et al. Cerebrospinal fluid (beta)-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol*. 2009;66:382-9.
12. Fortea J, Lladó A, Bosch B, Torsol G, Rami L, Sánchez-Valle R, et al. Sensibilidad y especificidad del análisis de biomarcadores en LCR para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer: resultados preliminares. *Neurología*. 2009;24:597.
13. Solé-Padullés C, Fortea-Ormaechea J, Bartrés-Faz D, Lladó A, Solé-Padullés C, Bosch B, et al. Solé-Padullés C, Fortea-Ormaechea J, Bartrés-Faz D, Lladó A, Solé-Padullés C, Bosch B, et al. Cognitively preserved subjects with transitional cerebrospinal fluid  $\beta$ -amyloid 1-42 values have thicker cortex in Alzheimer's disease vulnerable areas. *Biol Psychiatry*. 2011;70:183-90. Epub 2011 Apr 23.
14. Fortea J, Sala-Llanch R, Bartrés-Faz D, Bosch B, Lladó A, Bargalló N, et al. Increased cortical thickness and caudate volume precede atrophy in PSEN1 mutation carriers. *J Alzheimers Dis*. 2010;22:909-22.