

# Los nuevos criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer no dependen de los síntomas clínicos

**New criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease do not depend on clinical symptoms.**

En la publicación del 10 abril de 2018 del Instituto Nacional del Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA por sus siglas en inglés), se ha planteado definir a la enfermedad de Alzheimer (EA) como un constructo biológico (1), donde los síntomas clínicos pasan a un segundo plano, mientras que los biomarcadores son la base del diagnóstico, en el cual el depósito de proteínas anormales (amiloide y tau), la definen como una enfermedad neurodegenerativa única entre diferentes desórdenes que pueden desarrollar demencia. De esta manera, se podría tener una caracterización más precisa, un mejor conocimiento de la secuencia de eventos que conducen al deterioro cognitivo; así como de la etiología multi-factorial de la demencia, pero fundamentalmente va a permitir seleccionar con mayor precisión a los pacientes que ingresarán a ensayos clínicos con drogas específicas según la vía determinada en el proceso de la enfermedad (anti-amiloide y anti-tau). Los esfuerzos de consenso para el uso de biomarcadores en el diagnóstico de EA empezaron en el 2007 (2), cuando los líderes de opinión en demencia propusieron usar imágenes de amiloide en tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés), medición de  $\beta$ -amiloide y Tau en líquido cefalo-raquídeo (LCR), pruebas genéticas, y cambios estructurales cerebrales medidos por imágenes por resonancia magnética (IRM), asociado a cambios cognitivos sutiles para diagnosticar EA en estadios tempranos. Posteriormente, el NIA-AA en 2011 propone en forma paralela una guía diagnóstica para investigación de EA, puntualizando criterios separados para 3 estadios de la enfermedad: EA preclínica, deterioro cognitivo leve y demencia de EA (3). Estas propuestas buscaron superar el planteamiento de los antiguos criterios de 1984 del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) entre la unión inseparable de la patología neuronal y clínica de la demencia (es decir, el diagnóstico definitivo sólo podría ser realizado después de la muerte del individuo). Uno de los principales pasos hacia delante fue la consideración de la EA como un proceso nosológico que posee una continuidad desde fases asintomáticas hasta el desarrollo de un cuadro demencial completamente caracterizado, desde una perspectiva clínico-biológica. De esta manera, existirían estadios asintomáticos, oligo-sintomáticos y pluri-sintomáticos, pero todo formaría parte del mismo proceso patológico. Esto fue muy importante porque llamó la atención de la posibilidad de utilizar biomarcadores que permitieron pensar en un diagnóstico de EA en fases asintomáticas. El grupo de trabajo dirigido por el profesor Bruno Dubois se refirió exclusivamente a la EA, donde la evaluación del desorden específico de la memoria episódica, característico de la enfermedad y el apoyo en los biomarcadores definían el trastorno (2). Para este grupo de trabajo, sin biomarcadores positivos no se podría diagnosticar EA, planteando de esta manera que un paciente con síndrome de demencia con inicio de deficiencias mnésicas podría corresponder a una enfermedad que el paciente tiene o no tiene, con independencia del estadio en que se encuentre (2).

Los nuevos criterios (1), una revisión de los propuestos en 2011, dejan claro que estas recomendaciones son de exclusiva aplicación en el contexto de investigación clínica (para estudios de cohorte longitudinal y probar nuevas drogas en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo), pero no aplicables para la práctica clínica diaria. La principal propuesta es que el diagnóstico de EA no depende de los síntomas clínicos (pues por un lado, el perfil

<sup>1</sup> Instituto Peruano de Neurociencias. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Revista de Neuro-Psiquiatría, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

<sup>a</sup> Médico neurólogo ; <sup>b</sup> Magister en neurociencias; <sup>c</sup> Magister en medicina; <sup>d</sup> Editor Jefe,

de deterioro cognitivo leve amnésico no es específico de EA; y por otro lado, perfiles no amnésicos también pueden desarrollar EA), sino de la presencia de los biomarcadores, por lo que plantean una exclusiva perspectiva biológica. De esta manera, el diagnóstico de EA se trata de alinear con los planteamientos preventivos de otras enfermedades como hipertensión arterial, diabetes o cáncer de colon donde existen biomarcadores. En este sentido, si una persona se somete a una colonoscopia de cribado y se encuentran células cancerígenas, él tiene cáncer de colon aún si el tumor no produce síntomas relacionados.

Los expertos proponen ahora (1), tres grupos de biomarcadores, etiquetados como A ( $\beta$ -amiloide), T (Tau patológico) y N (neurodegeneración/injuria neuronal) y se conoce como el sistema AT(N), dejando constancia que intencionalmente N debe ir entre paréntesis debido a que no refleja cambios específicos de la enfermedad, y tan sólo se refiere a estadio. Los biomarcadores para placas de  $\beta$ -amiloide (etiquetados como A) se miden a través de marcadores que se unen al  $\beta$ -amiloide cortical mediante PET o bajas concentraciones de  $\beta$ -A<sub>42</sub> medidos en LCR. Los biomarcadores para Tau patológico o fosforilado (etiquetados como T) se miden a través de marcadores que se unen al Tau cortical mediante PET o altas concentraciones de Tau fosforilado (P-tau) medidos en LCR. Los biomarcadores para neurodegeneración/injuria neuronal (etiquetados como N) se miden a través del hipometabolismo de glucosa mediante PET o altas concentraciones de Tau total medido en LCR o atrofia medidas en IRM cerebral. Así se establecerán perfiles AT(N) de biomarcadores (pudiendo ser los siguientes 8 posibles: A-T-N-, A+T-N-, A+T+N-, A+T+N+, A+T-N+, A-T+N-, A-T+N+ y A-T+N+) y categoría de biomarcadores (que van desde biomarcadores negativos para EA, pasando por el continuum de EA, hasta cambios patológicos no relacionados a EA). De esta manera, se puede establecer que una persona en vida tiene EA, si presenta al menos evidencia de  $\beta$ -amiloide; sin embargo, se requiere evidencia de tanto  $\beta$ -amiloide como Tau fosforilado para completar los criterios biológicos, mientras que la evidencia de neurodegeneración/injuria axonal y la información cognitiva establecen severidad de la enfermedad (1).

En esta perspectiva, estaremos ante una medicina personalizada de precisión, usando biomarcadores para el diagnóstico y tratamiento de EA; sin embargo, aún quedan por resolver muchas preguntas como la confiabilidad de los biomarcadores, particularmente el aún reciente desarrollo y escasa experiencia con la demostración de tau, a través de PET; y la cuestionada especificidad de biomarcadores en LCR para EA en las revisiones Cochrane (4). Además, bajas concentraciones de  $\beta$ -A<sub>42</sub> se encuentran comúnmente en hidrocefalia a presión normal, y por otro lado muchas taupatías presentan niveles elevados de Tau fosforilado en LCR. Queda la expectativa de incorporar al sistema AT(N), nuevos biomarcadores de otras patologías neurodegenerativas o cerebrovasculares (sinucleinopatías, patología TDP-43, cuerpos de Lewy, astrocitosis, microgliosis, disfunción endotelial, especies reactivas de oxígeno, neuritis distróficas, pérdida axonal y pérdida de mielina); lo cual incrementa la percepción de los clínicos que EA será en los próximos años una “enfermedad de escritorio”, que falla en la consideración del contexto clínico e ignora la heterogeneidad de la expresión de la enfermedad y la idiosincrasia del paciente; pero además la convierte en una enfermedad de diagnóstico con procedimientos invasivos, caros e inaccesible para los sistemas de salud convencionales. Para los investigadores, el mayor reto será ponerse en contacto con posibles participantes en estadios muy tempranos, donde aún no hay síntomas que sugieran EA.

En Latinoamérica (LA), sólo Argentina, Colombia y México tienen acceso a laboratorios locales de investigación donde se realiza el procesamiento de biomarcadores en LCR, PET para amiloide, tau y metabolismo de glucosa (5); mientras que otros como Perú sólo tiene acceso a biomarcadores mediante ensayos clínicos con drogas anti-amiloides (crenezumab y gantenerumab), en los cuales el procesamiento de muestras de LCR se realizan en laboratorios centrales de Estados Unidos. De esta manera los países de bajos y medianos ingresos, requieren de criterios de consenso clínico para detectar en forma oportuna diferentes estadios de demencia y deterioro cognitivo leve mediante la aplicación de pruebas cognitivas breves, adaptadas y validadas en cada región y que incluya evaluación de individuos de baja educación e iletrados urbanos y rurales; que sirvan de base para plantear un síndrome de deterioro cognitivo, después de los cuales nos permita plantear un diagnóstico probable de una demencia específica, apoyados en los resultados de exámenes auxiliares como las pruebas de sangre e imágenes cerebrales (tomografía computarizada, disponible en todos los países e IRM en la mayoría de países de LA), pues el acceso a los biomarcadores parece estar aún muy lejos para nosotros.

**Nilton Custodio**<sup>1,a,b,c;2,d</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jack C Jr, Bennet DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Budd Haeberlein S, et al. NIA-AA Research framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2018; 14: 535-562.
2. 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: 734-746.
3. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association work groups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011; 7: 263-269.
4. Hoiland-Carlsen PF, Barrio JR, Gjedde A, Werner TJ and Alavi A. Circular inference in dementia diagnostics. *JAD.* 2018; 63: 69-73.
5. Parra Rodriguez M, Baez S, Allegri R, Nitrini R, Lopera F, Slachevsky A, et al. Dementia in Latin America: Assessing the present and envisioning the future. *Neurology.* 2017; 2018; 90:1-10. doi:10.1212/WNL.0000000000004897.