

REVISIÓN DE LOS NUEVOS CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y ESTADIO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

AUTOR: ALFREDO DE JESÚS MANZANO GARCÍA

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa que representa una de las principales causas de demencia a nivel mundial. Recientemente, el Grupo de Trabajo de la Asociación de Alzheimer ha propuesto criterios revisados para el diagnóstico y el estadio de la EA, basados en biomarcadores biológicos en lugar de evaluaciones clínicas tradicionales. Este cambio paradigmático tiene implicaciones significativas para la práctica clínica y la investigación. En este artículo de revisión, analizamos estos nuevos criterios, su fundamento científico, las implicaciones clínicas y las controversias asociadas.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia, afectando a millones de personas en todo el mundo. Se caracteriza por un deterioro cognitivo progresivo que interfiere con las actividades diarias. Históricamente, el diagnóstico de la EA se basaba en la exclusión de otras causas de demencia mediante pruebas clínicas, neuropsicológicas y de imagen. Sin embargo, este enfoque tiene limitaciones significativas en cuanto a precisión diagnóstica, acertando solo en aproximadamente el 60% de los casos (1).

Con los avances en la comprensión de la fisiopatología de la EA y el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas, el Grupo de Trabajo de la Asociación de Alzheimer ha propuesto criterios revisados que enfatizan un enfoque biológico para el diagnóstico. Este artículo revisa estos nuevos criterios y explora sus implicaciones clínicas y éticas.

NUEVOS CRITERIOS BASADOS EN BIOMARCADORES

Los nuevos criterios redefinen la EA como una entidad biológica, identificada por la presencia de biomarcadores específicos que reflejan la patología subyacente, independientemente de los síntomas clínicos (2). Estos biomarcadores incluyen la acumulación de beta-amiloide y tau fosforilada, proteínas que forman placas y ovillos neurofibrilares en el cerebro, características patológicas de la EA.

En el marco de los nuevos criterios diagnósticos para la EA, los biomarcadores han cobrado una importancia fundamental. Tradicionalmente, la detección de estos biomarcadores requería procedimientos invasivos como la punción lumbar para obtener líquido cefalorraquídeo (LCR) o costosas exploraciones de tomografía por emisión de positrones (PET). Estas limitaciones restringían su uso en la práctica

clínica general. Sin embargo, los avances recientes han permitido el desarrollo de pruebas sanguíneas menos invasivas y más accesibles para la detección de biomarcadores de la EA.

Los nuevos criterios clasifican los biomarcadores en tres categorías principales:

1. Biomarcadores centrales del cambio neuropatológico de la EA (ADNPC, por sus siglas en inglés)
2. Biomarcadores no específicos, importantes en la EA pero también presentes en otras enfermedades cerebrales
3. Biomarcadores de enfermedades o condiciones que comúnmente coexisten con la EA

Los biomarcadores centrales se subdividen en dos tipos:

- Biomarcadores centrales tipo 1: Se vuelven anormales en etapas tempranas de la enfermedad. Miden directamente las placas amiloides o la tau fosforilada, ya sea mediante PET o en biofluidos. Un resultado anormal en estos biomarcadores es suficiente para establecer un diagnóstico de EA y contribuir a la toma de decisiones clínicas a lo largo de la evolución de la enfermedad.
- Biomarcadores centrales tipo 2: Reflejan depósitos de tau agregada en el cerebro y pueden proporcionar información pronóstica. Cuando son anormales, aumentan la confianza de que la EA está contribuyendo a los síntomas.

Entre los biomarcadores centrales tipo 1 se incluyen el PET de amiloide, la relación A β

42/40 en LCR, las relaciones p-tau181/A β 42 y t-tau/A β 42 en LCR, y ensayos plasmáticos precisos como el p-tau217. Los biomarcadores tipo 2, que incluyen mediciones en biofluidos y PET de tau, tienen múltiples aplicaciones pero generalmente no se utilizarían como pruebas diagnósticas independientes para la EA.

En cuanto a los biomarcadores sanguíneos, los principales incluyen:

1. La relación beta-amiloide 42/40, que puede indicar acumulación anormal en el cerebro
2. La tau fosforilada (p-tau), cuyos niveles elevados en sangre se correlacionan con la presencia de ovillos neurofibrilares
3. El neurofilamento ligero (NfL), un marcador de daño neuronal

Estudios recientes han demostrado que combinaciones de estos biomarcadores pueden diagnosticar la EA con una precisión superior al 90%. Esta alta precisión, junto con la menor invasividad y mayor accesibilidad de las pruebas sanguíneas, representa un avance significativo en el diagnóstico temprano y el manejo de la EA, permitiendo una mejor implementación de los nuevos criterios diagnósticos en la práctica clínica.

IMPlicACIONES CLíNICAS DE LOS NUEVOS CRITERIOS

La EA se divide en tres fases: preclínica, con presencia de patología sin síntomas cognitivos; deterioro cognitivo leve (DCL), con déficits cognitivos que no afectan significativamente las actividades diarias; y demencia, con deterioro cognitivo que

interfiere con la funcionalidad diaria. Los nuevos criterios permiten identificar la EA en la fase preclínica, lo que abre posibilidades para intervenciones tempranas.

Para los médicos de atención primaria, estos avances implican cambios en el enfoque diagnóstico. Ante pacientes con sospecha de DCL o demencia leve, además de las pruebas estándar para descartar otras causas (deficiencias vitamínicas, hipotiroidismo, patologías vasculares), se pueden incluir pruebas de biomarcadores sanguíneos. Si los resultados son positivos para biomarcadores de EA, se puede considerar la derivación a especialistas para evaluación y tratamiento específicos.

NUEVAS OPCIONES TERAPÉUTICAS

La aprobación por parte de la FDA de anticuerpos monoclonales como aducanumab y lecanemab representa un hito en el tratamiento de la EA. Estos fármacos actúan eliminando las placas de beta-amiloide en el cerebro, lo que ha demostrado ralentizar la progresión de la enfermedad en fases tempranas (4). Aunque estos tratamientos ofrecen esperanza, también presentan riesgos, como edema cerebral y microhemorragias. Además, su eficacia es modesta y se limita a pacientes en etapas iniciales de la EA.

CONTROVERSIAS Y DESAFÍOS ÉTICOS

El uso de biomarcadores para diagnosticar EA en individuos sin síntomas plantea preocupaciones éticas. Existe el riesgo de ansiedad y estigmatización, además de implicaciones en seguros y empleo. Además, no hay evidencia concluyente de que

intervenciones tempranas en esta población mejoren los resultados a largo plazo (5). Algunos expertos han criticado los nuevos criterios debido a posibles conflictos de interés, ya que miembros del grupo de trabajo tienen vínculos financieros con compañías farmacéuticas que podrían beneficiarse del aumento en diagnósticos (6). Es esencial garantizar la transparencia y la integridad en el desarrollo de directrices clínicas.

CONCLUSIONES

Los criterios revisados para el diagnóstico y estadio de la EA representan un avance significativo en la lucha contra esta enfermedad devastadora. La identificación temprana mediante biomarcadores ofrece oportunidades para intervenciones que podrían mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, es fundamental abordar las preocupaciones éticas y prácticas asociadas. Es necesario un equilibrio entre los beneficios de un diagnóstico temprano y los riesgos de sobrediagnóstico y tratamiento innecesario. La colaboración entre clínicos, investigadores, pacientes y reguladores será clave para maximizar el impacto positivo de estos avances.

REFERENCIAS

1. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer's Disease Centers, 2005–2010. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012;71(4):266-273.
2. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535-562.
3. Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature.* 2018;554(7691):249-254.
4. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of lecanemab in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2021;13(1):80.
5. Fagan AM, Shaw LM, Xiong C, et al. Comparison of analytical platforms for cerebrospinal fluid measures of β -amyloid 1-42, total tau, and P-tau181 for identifying Alzheimer disease amyloid plaque pathology. *Arch Neurol.* 2011;68(9):1137-1144.
6. Widera E, et al. Concerns about the Alzheimer's Association new diagnostic guidelines. *J Am Geriatr Soc.* 2023.