

Un estudio 'notable' rastrea la cronología de los cambios en los biomarcadores 20 años antes de la enfermedad de Alzheimer

Un estudio que abarca 20 años ayuda a determinar el momento de los cambios de biomarcadores que ocurren en el período entre la cognición normal y el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (EA) esporádica, algo que no se ha investigado exhaustivamente anteriormente en estudios longitudinales.

Al analizar el líquido cefalorraquídeo (LCR), así como evaluaciones cognitivas y de imágenes cerebrales realizadas cada pocos años durante dos décadas, los investigadores pudieron trazar el curso de los niveles cambiantes de beta amiloide 42 (A β 42), tau fosforilada 181 (p-tau181) y la cadena ligera de neurofilamentos (NfL) en adultos con EA y marcan cuándo esos niveles comenzaron a desviarse de los de los adultos sin EA.

Los niveles de (A β 42) en el LCR y la proporción de A β 42 a A β 40 en personas que desarrollaron EA divergieron de los de sus pares que permanecieron cognitivamente normales a los 18 y 14 años, respectivamente, antes de que aparecieran los signos clínicos de la enfermedad.

El nivel de p-tau181 en el LCR aumentó 11 años antes del inicio de la enfermedad, y los niveles de NfL, una medida de neurodegeneración, aumentaron 9 años antes del diagnóstico.

Estos cambios fueron seguidos por atrofia del hipocampo y deterioro cognitivo unos años más tarde.

Los resultados también muestran "un cambio aparentemente acelerado en las concentraciones de biomarcadores del LCR seguido de una desaceleración de este cambio hasta el momento del diagnóstico", informan los autores, dirigidos por Jianping Jia, MD, PhD, del Centro de Innovación para Trastornos Neurológicos. Hospital Xuanwu, Universidad Médica Capital, Beijing, China.

El estudio fue publicado en línea el 21 de febrero de 2024 en The New England Journal of Medicine.

Curso temporal de los cambios de biomarcadores

Jia y sus colegas realizaron un estudio de casos y controles anidado dentro del Estudio de Cognición y Envejecimiento de China (COAST). Compararon a 648 adultos que desarrollaron EA con 648 que permanecían cognitivamente normales. Se realizaron

evaluaciones del LCR, cognitivas y de imágenes cerebrales cada 2 o 3 años durante una mediana de aproximadamente 20 años.

Dentro de ambos grupos, los hombres superaban ligeramente a las mujeres. Al inicio del estudio, los niveles de biomarcadores del LCR, las puntuaciones cognitivas y los volúmenes del hipocampo fueron similares en los dos grupos. Los adultos que desarrollaron EA tenían más probabilidades que sus controles emparejados de ser portadores del alelo APOE ϵ 4 (37% frente a 20%).

En términos de A β 42 en el LCR, el nivel de este biomarcador en aquellos que desarrollaron EA divergió del nivel en los controles aproximadamente 18 años antes del diagnóstico clínico. En ese momento, el nivel era inferior en una media de 59,13 pg/ml en el grupo AD.

Se estima que una diferencia en la proporción de A β 42 a A β 40 en el LCR entre los dos grupos apareció 14 años antes del diagnóstico de EA (diferencia en los valores medios, -0,01 pg/ml).

Las diferencias entre los dos grupos en las concentraciones de p-tau181 en el LCR y de tau total fueron evidentes aproximadamente 11 y 10 años antes del diagnóstico, respectivamente. En esos momentos, las diferencias medias en las concentraciones de p-tau181 y tau total fueron 7,10 pg/ml y 87,10 pg/ml, respectivamente.

En términos de NfL, se observó una diferencia entre los grupos 9 años antes del diagnóstico, con su trayectoria desviándose progresivamente de las concentraciones observadas en los grupos cognitivamente normales en ese momento, hasta una diferencia media final en NfL de 228,29 pg/mL.

El volumen bilateral del hipocampo disminuyó con la edad en ambos grupos. Sin embargo, la disminución comenzó a diferir entre los dos grupos 8 años antes del diagnóstico de EA, momento en el que el volumen era menor en 358,94 mm³ en el grupo de EA en comparación con el grupo de control.

Las puntuaciones promedio de la calificación clínica de demencia: suma de cajas (CDR-SB) en el grupo con EA comenzaron a empeorar en comparación con el grupo de control aproximadamente 6 años antes del diagnóstico.

A medida que avanzaba la EA, los cambios en los biomarcadores del LCR aumentaron antes de alcanzar una meseta.

Contribución importante

En un editorial vinculado, Richard Mayeux, MD, Departamento de Neurología de la Universidad de Columbia, Nueva York, dijo que la importancia de este trabajo "no

puede ser exagerada. El conocimiento del momento de estos eventos fisiológicos es fundamental para proporcionar a los médicos puntos de partida útiles para la prevención". y estrategias terapéuticas."

Mayeux dijo que este "notable" estudio longitudinal que abarca dos décadas "no sólo confirma las hipótesis de investigadores anteriores, sino que amplía y valida la secuencia de cambios" en la EA esporádica.

Mayeux reconoció que se podría considerar que el hallazgo de este estudio es limitado debido a la inclusión únicamente de individuos de ascendencia china Han.

Sin embargo, señaló que los estudios longitudinales de biomarcadores plasmáticos en individuos de ascendencia asiática, europea, africana e hispana han mostrado tendencias similares en los cambios de biomarcadores que preceden a la aparición de la EA.

"Se conoce la variación étnica en estos biomarcadores, pero ese hecho no disminuye el efecto de los resultados informados. Simplemente resalta que estudios similares deben continuar y deben incluir a otros grupos", concluyó Mayeux.

El estudio no tuvo financiación comercial. Las declaraciones para autores y editorialistas están disponibles en NEJM.org.