

Tema del trimestre:

Biomarcadors en la malaltia d'Alzheimer (I): validesa i utilitat

➤ Antecedents

Un biomarcador és una substància, característica o altre paràmetre, objectivament mesurable, d'un procés biològic que permet avaluar el risc o el pronòstic de la malaltia i proporciona orientació per al diagnòstic o el seguiment del tractament. Els biomarcadors es desenvolupen i validen a través del procés de validació analítica, validació clínica i demostració d'utilitat clínica.

Els principals biomarcadors de la malaltia d'Alzheimer (MA) són els característics dipòsits extracel·lulars d'amiloide i intracel·lulars de proteïna TAU. Aquestes característiques, observades inicialment *post-mortem*, s'han correlacionat històricament amb les fases dels símptomes clínics i conformen part dels criteris diagnòstics de confirmació de la MA.

La disponibilitat de mesures *in vivo* de la patologia de la MA amb una validesa analítica demostrada té el potencial transformador per proporcionar un diagnòstic de MA basat en biomarcadors no en símptomes. A més, perquè la neuropatologia subjacent a la MA s'acumula gradualment al llarg de diverses dècades i l'aparició insidiosa de la malaltia reflecteix els llargs períodes d'inducció i latència, la possibilitat de mesurar amb precisió els canvis cerebrals relacionats amb la MA, *in vivo*, pot contribuir substancialment a la seva detecció en l'etapa preclínica i facilitar que futurs tractaments siguin més eficaços i fins i tot curatius.

➤ Validesa dels biomarcadors

La contribució dels biomarcadors en la millora de la precisió diagnòstica depèn de la seva capacitat per detectar i discriminar els trets patològics característics i correlacionar-los amb la simptomatologia clínica. En aquest sentit, s'ha de diferenciar entre el biomarcador (element biològic característic) i la prova que l'analitza.

La validesa analítica dels biomarcadors dependrà de la capacitat de demostrar mesures amb precisió suficient i coherent amb el temps i els diferents contextos i circumstàncies, a partir d'un estàndard existent.

La validesa clínica, en canvi, dependrà de fins a quin punt les proves utilitzades mesuren el que es proposa mesurar i discriminen d'altres possibles fenòmens bimoleculars subjacents. Per això són necessaris estudis que demostrin la representativitat dels valors estimats i la identificació dels estàndards, així com la determinació dels valors predictius positius i negatius, la sensibilitat i l'especificitat dels mateixos.

➤ Utilitat clínica dels biomarcadors

Així doncs, la utilitat clínica dels biomarcadors estarà en funció dels resultats obtinguts en els estudis de validesa. L'ús clínic que es pugui fer d'aquesta informació afectarà tant la detecció, el diagnòstic, com el tractament i el seguiment clínic. Actualment, la limitada efectivitat dels tractaments fa que la utilitat clínica dels biomarcadors, de moment, també ho sigui.

Per aquest motiu, s'estan centrant els esforços a poder detectar la MA de forma precoç i fins i tot preclínica. Tot i això, els estudis han determinat una elevada variabilitat entre persones portadores de l'al·lel ApoE4, o les que presenten antecedents familiars, etc. i per això, prèviament a l'ús generalitzat dels biomarcadors, cal realitzar un conjunt de passos sistemàtics per determinar amb precisió la població diana.

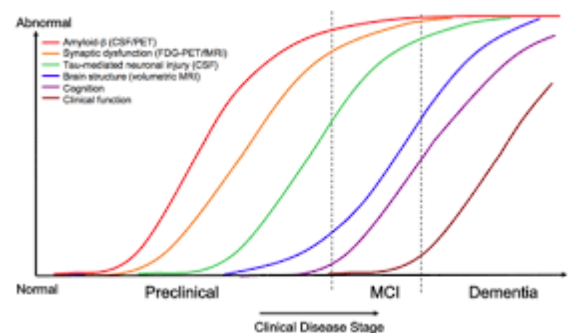


Figura 1. Diferents biomarcadors i la fase de la MA amb major potencial d'identificació.

El fet de no tenir tots els passos necessaris coberts i la baixa correlació entre costos i beneficis que presenten alguns d'aquests biomarcadors actualment, són les principals causes perquè l'ús dels biomarcadors en la pràctica assistencial encara no sigui de forma generalitzada.

➤ Per més informació relacionada

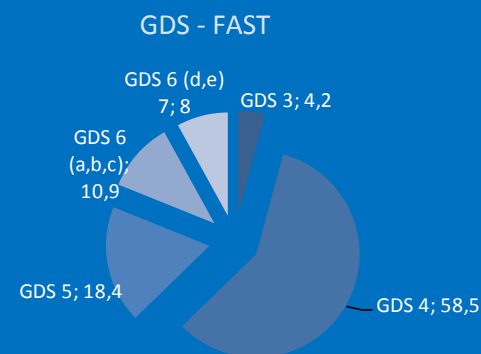
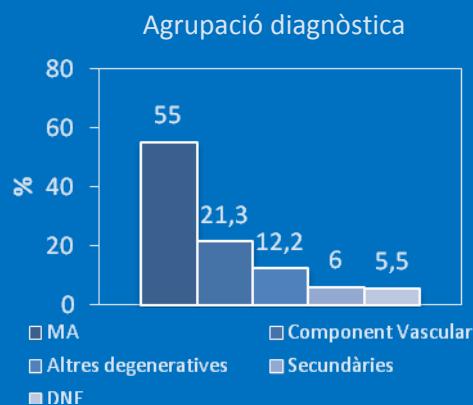
Frisoni GB, Boccardi M, Barkhof F, Blennow K, Cappa S, Chiotis K, Démonet JF, et al. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. Lancet Neurol. 2017;16:661-676. Informe d'actualització publicat per experts mundials sobre l'estat de la qüestió (al 2017). Aquesta publicació exposa la necessitat dels biomarcadors a la clínica diària però també exposa la comparativa en el seu ús entre diferents països europeus. Finalment, defineix quins són els biomarcadors amb major potencial o amb un estat d'evidència superior per tal de ser inclosos en estudis de fase 4.

Boccardi M, Gallo V, Yasui Y, Vineis P, Padovani A, Mosimann U, et al. Roadmap to Alzheimer's biomarkers in the clinic; the biomarker-based diagnosis of Alzheimer's disease. 2-lessons from oncology. Neurobiol Aging;2017;52:141-152. Article de revisió sistemàtica sobre 3 aspectes clau en l'avaluació dels biomarcadors: la validesa analítica, la validesa clínica i la utilitat clínica. Aquest procediment està centrat en la validació en 5 fases descrita pels professionals d'oncologia al 2001. L'article defensa que amb la recollida d'evidència suficient, aquest sistema pot ser d'utilitat sense produir sobrediagnòstic ni grans despeses econòmiques. Tanmateix, la implementació ha de centrar-se en les fases preclíniques i definir possibles perfils diferents segons probabilitats de desenvolupar la malaltia d'Alzheimer.

Mullane K, Williams M. Alzheimer's therapeutics: continued clinical failures question the validity of the amyloid hypothesis-but what lies beyond? Biochem Pharmacol. 2013;85:289-305. Estudi de fa 5 anys que posa en qüestió la teoria de la cascada amiloide com a desencadenant de la malaltia d'Alzheimer. Aquest treball discrepa de la quantitat d'esforços i recursos que s'estan dedicant a una teoria que de moment no ha obtingut resultats positius. Actualment, són més els articles i investigadors que aposten per altres models tot i que amb menor pes encara en l'evidència existent a la literatura. En aquest sentit, pot ser necessari adaptar els biomarcadors.

➤ III trimestre 2018 de ReDeGi.

- **8.435** casos registrats
- Edat: **79,6** anys
- MMSE: **17,9** punts
- Atenció primària: **78,7%**
- Temps fins al diagnòstic: **2,8** anys
- Antecedents familiars **27,7%**
- Antecedents depressió: **21,4%**



Global Deterioration Scale- Functional Assessment Staging

Col·laboradors del ReDeGi:

