

# Biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con deterioro cognitivo leve: metaanálisis de su capacidad predictiva para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

J. Antonio Monge-Argilés, José Sánchez-Payá, Carlos Muñoz-Ruiz, Ana Pampliega-Pérez, Javier Montoya-Gutiérrez, Carlos Leiva-Santana

**Introducción.** Varios estudios han descrito alteraciones en los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (proteínas Abeta-42, T-tau y P-tau), tanto en la enfermedad de Alzheimer (EA) como en el deterioro cognitivo leve (DCL).

**Objetivo.** Realizar un metaanálisis sobre la rentabilidad diagnóstica de esta técnica para la predicción de los pacientes con DCL que van a progresar a EA.

**Materiales y métodos.** Tras una búsqueda en PubMed y Embase de los artículos publicados entre 1999 y septiembre de 2008, se incluyeron sólo estudios prospectivos para la revisión sistemática. Se estudió la sensibilidad y especificidad para cada biomarcador por separado y también de forma conjunta.

**Resultados.** De los 12 estudios incluidos, 6 cuantificaron la proteína Abeta-42, 11 la proteína T-tau y 7 la proteína P-tau. En tres estudios se pudieron obtener los datos de los tres biomarcadores de forma combinada. La sensibilidad de la cuantificación de las proteínas T-tau y P-tau es del 82%, con una *odds ratio* diagnóstica de 12,09 (intervalo de confianza al 95%, IC 95% = 7,71-18,99;  $p = 0,1$ ) y 16,29 (IC 95% = 9,69-27,4;  $p = 0,9$ ), respectivamente. La alteración de alguno de los tres biomarcadores tiene una especificidad del 87%, con una *odds ratio* diagnóstica de 35,97 (IC 95% = 7,8-164,6;  $p = 0,04$ ).

**Conclusiones.** La alteración aislada de los niveles de T-tau o P-tau en el líquido cefalorraquídeo es muy sensible para diferenciar entre los pacientes con DCL que van a desarrollar EA de los que van a permanecer estables. La normalidad de los tres biomarcadores es muy fiable para descartar la evolución a EA en pacientes con DCL.

**Palabras clave.** Biomarcadores. Deterioro cognitivo leve. Enfermedad de Alzheimer. Líquido cefalorraquídeo. Proteína Abeta-42. Proteína P-tau. Proteína T-tau.

## Introducción

Algunos autores consideran al deterioro cognitivo leve (DCL) como el factor de riesgo más importante para desarrollar enfermedad de Alzheimer (EA) [1]. Así, el 40-60% de los pacientes con DCL desarrollan EA durante los siguientes cinco años [2], aunque muchos otros tienen una forma estable de alteración de la memoria [3].

Desde hace varias décadas, las neurociencias están buscando diferentes marcadores neuropsicológicos, sanguíneos, radiológicos o en el líquido cefalorraquídeo (LCR) que puedan servir precozmente para reconocer a aquellos pacientes que van a desarrollar EA, pero hasta la fecha, no hay unanimidad a la hora de aceptar ninguno de ellos como marcador ideal [4]. Sin embargo, entre los más prometedores se encuentran los biomarcadores que se pueden obtener analizando el LCR, como las proteínas A $\beta$ -42,

T-tau y P-tau, de los que hay múltiples estudios y cuyos reactivos están disponibles comercialmente desde hace varios años.

Las alteraciones en la concentración de esas proteínas en el LCR de los pacientes con EA se conocen desde 1996. Más de 20 estudios publicados para cada biomarcador han mostrado de forma consistente un descenso de los niveles de proteína A $\beta$ -42 y un aumento de los de las proteínas T-tau y P-tau en los pacientes con EA, comparados con los sujetos control. La sensibilidad y especificidad diagnóstica están entre el 80-90% para cada biomarcador por separado [5]. La combinación de los resultados de los tres biomarcadores se considera actualmente por algunos autores como el mejor biomarcador de EA [4].

Desde 2002, se comenzaron a realizar estudios prospectivos en el LCR de pacientes con DCL, en primer lugar comparándolos con sujetos control y después con EA. En algunos de ellos, se observa que

Servicio de Neurología (J.A. Monge-Argilés, A. Pampliega-Pérez, J. Montoya-Gutiérrez, C. Leiva-Santana). Servicio de Medicina Preventiva (J. Sánchez-Payá). Laboratorio de Inmunología (C. Muñoz-Ruiz). Hospital General Universitario de Alicante. Alicante, España.

### Correspondencia:

Dr. J. Antonio Monge Argilés. Avda. Maisonnave, 25, 1.º. E-03003 Alicante.

### E-mail:

monge\_jos@gva.es

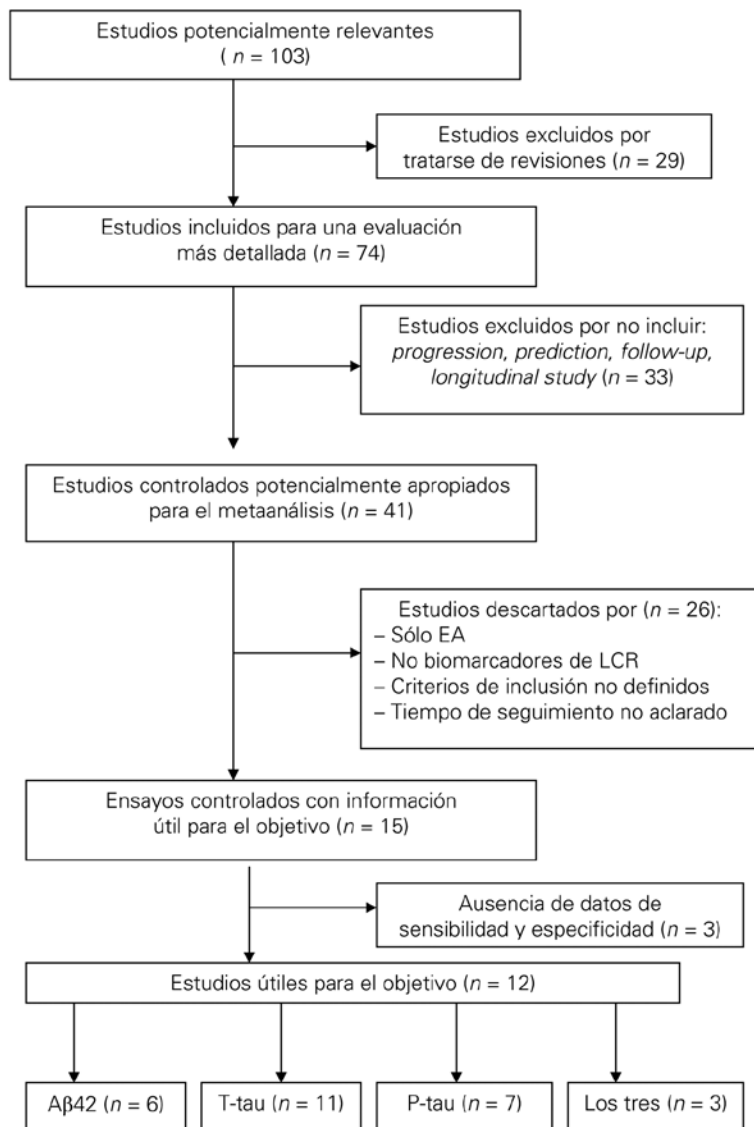
Aceptado tras revisión externa: 29.05.09.

### Cómo citar este artículo:

Monge-Argilés JA, Sánchez-Payá J, Muñoz-Ruiz C, Pampliega-Pérez A, Montoya-Gutiérrez J, Leiva-Santana C. Biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con deterioro cognitivo leve: metaanálisis de su capacidad predictiva para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Rev Neurol 2010; 50: 193-200.

© 2010 Revista de Neurología

**Figura 1.** Proceso de selección de los estudios: diagrama de flujo.



las alteraciones que se describen en los pacientes con DCL se encuentran a medio camino entre la normalidad y la EA, con solapamiento en los resultados [6].

Sin embargo, la cuestión más interesante es saber si estos biomarcadores en el LCR son capaces de discriminar entre los pacientes con DCL que van a progresar hacia EA y los que se van a mantener estables. Para intentar responderla, se realizó un metaanálisis con los estudios publicados hasta septiembre de 2008 en pacientes con DCL y donde se

han analizado todos o alguno de esos biomarcadores en el LCR, con el objetivo de evaluar la rentabilidad diagnóstica de esta técnica para la predicción de los DCL que van a progresar a EA.

## Materiales y métodos

### Selección de los estudios relevantes

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed y Embase usando los términos ‘CSF analysis’, ‘mild cognitive impairment’, ‘Alzheimer disease’, ‘prediction’, ‘progression’, ‘longitudinal study’ y ‘follow-up’. La búsqueda se limitó a los artículos publicados en inglés entre enero de 1999 y septiembre de 2008.

Los criterios de inclusión de los artículos seleccionados fueron:

- Diagnóstico de DCL, de acuerdo con los criterios de Petersen et al [7], aunque también se aceptaron otros criterios si estaban claramente descritos [8].
- Información acerca de la conversión hacia demencia de tipo Alzheimer según los criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición* y/o NINDS-ADRA, comenzando desde la situación de DCL.
- Información sobre el tiempo de seguimiento de los pacientes con DCL.
- Niveles basales en el LCR de T-tau y/o P-tau y/o Aβ-42 entre los DCL que se convirtieron en EA.
- Proporcionar los datos de sensibilidad y especificidad de los biomarcadores o posibilidad de calcularlos.

Se excluyeron los artículos de revisión y los que no incluían los resultados de sensibilidad y especificidad de los citados biomarcadores en el LCR.

### Grupos diagnósticos

Aunque la terminología usada para definir el diagnóstico final de los DCL era diferente entre los artículos seleccionados, para nuestro estudio incluimos solamente aquellos artículos en que, a partir de un grupo de pacientes con DCL, se realizaba una punción lumbar al comienzo de la observación y, posteriormente, un seguimiento en el que unos pacientes se convertían en EA (DCLA) y otros quedaban estables (DCLE), con el fin de comparar las cifras de los biomarcadores en el LCR entre esos dos grupos.

Además, para conocer los datos estadísticos de los tres biomarcadores del LCR tomados en su conjunto, comparamos los DCL que acabaron en EA

**Tabla I.** Características de los estudios seleccionados para la revisión sistemática. Datos acerca de los biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo.

	CD	TS	N (% C)	Edad (años)	S	E	VPP	VPN	A $\beta$ -42 anor	T-Tau anor	P-Tau anor	T
Buerger et al [10]	Petersen 1995	ND	77 (33)	54-87	82% T-tau 82% P-tau	80% T-tau 87% P-tau	72% T-tau 80% P-tau	85% T-tau 86% P-tau	–	> 376	> 143	ELISA
Zetterberg et al [11]	Petersen 1995	20 $\pm$ 10	53 (41)	50-83	68% (2-3)	97% (2-3)	94% (2-3)	81% (2-3)	< 400	> 530	> 80	ELISA
Maruyama et al [12]	Petersen 2001	24 $\pm$ 6	57 (29)	68-82	87% T-tau	87% T-tau	94% T-tau	73% T-tau	–	> 320	–	ELISA
Hampel et al [13]	Petersen 1999	8,4 $\pm$ 5,1	52 (55)	54-87	83% A $\beta$ 90% T-tau	57% A $\beta$ 48% T-tau	27% A $\beta$ 23% T-tau	96% A $\beta$ 95% T-tau	< 500	> 475 (edad)	–	ELISA
Herukka et al [14]	Petersen 2001	36 (12-108)	78 (29)	62-79	70% A $\beta$ 87% T-tau 87% P-tau	76% A $\beta$ 56% T-tau 60% P-tau	53% A $\beta$ 44% T-tau 47% P-tau	85% A $\beta$ 90% T-tau 90% P-tau	< 452	> 399	> 70	ELISA
Parnetti et al [15]	Petersen 1999	12	55 (20)	ND	36% A $\beta$ 45% T-tau 82% P-tau	91% A $\beta$ 97% T-tau 97% P-tau	57% A $\beta$ 83% T-tau 90% P-tau	81% A $\beta$ 84% T-tau 94% P-tau	< 500	> 475 (edad)	> 80	ELISA
Hansson et al [2]	Petersen 2004	48 (13-80)	134 (42)	50-86	95% (A $\beta$ + T-tau)	83% (A $\beta$ + T-tau)	81% (A $\beta$ + T-tau)	96% (A $\beta$ + T-tau)	< 530	> 350	> 80	XMAP
Bouwman et al [16]	Petersen 2005	19 (4-45)	59 (50)	60-78	79% A $\beta$ 88% T-tau	38% A $\beta$ 62% T-tau	61% 25%	58% 80%	< 495	> 356	–	ELISA
Ewers et al [17]	Winblad 2004	24 (12-36)	88 (48)	60-80	81% P-tau	80% P-tau	79% P-tau	81% P-tau	–	–	> 32	ELISA
Herukka et al [18]	Morris 1993	54 $\pm$ 36	79 (34)	61-78	51% A $\beta$ 84% T-tau 84% P-tau	80% A $\beta$ 63% T-tau 63% P-tau	65% A $\beta$ 62% T-tau 62% P-tau	70% A $\beta$ 85% T-tau 85% P-tau	< 450	> 400	> 70	ELISA
Brys et al [19]	Reisberg 1982	24	65 (33)	64-80	68% T-tau 73% P-tau	91% T-tau 88% P-tau	79% T-tau 76% P-tau	84% T-tau 86% P-tau	–	> 414	> 22	ELISA
Herukka et al [20]	Petersen 2001	56 $\pm$ 12	21 (38)	65-75	75% A $\beta$ 5% T-tau 87% P-tau	85% A $\beta$ 54% T-tau 54% P-tau	75% A $\beta$ 50% T-tau 53% P-tau	84% A $\beta$ 77% T-tau 87% P-tau	< 452	> 399	> 70	ELISA

anor: niveles de anormalidad; CD: criterios diagnósticos; E: especificidad; N (% C): número de pacientes con deterioro cognitivo leve y porcentaje de los convertidos a enfermedad de Alzheimer; S: sensibilidad; TS: tiempo de seguimiento; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

(DCLA) con el resto de DCL, se mantuvieran estables (DCLE) o hubieran progresado a otras demencias (DCLnoA).

### Métodos estadísticos

Para la realización del metaanálisis se han seguido varias etapas. En primer lugar, se obtuvieron los datos de cada estudio individual. Después, se realizó el estudio de la existencia de efecto umbral con el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman y la verificación de la hipótesis de homogeneidad con el cálculo del estadístico Q (se consideró la existencia de heterogeneidad cuando  $p < 0,05$ ).

A continuación, se realizó el cálculo de los índices agrupados: sensibilidad, especificidad, cociente de probabilidad positivo (CPP), cociente de probabilidad negativo (CPN) y *odds ratio* diagnóstica (OR). Posteriormente, se realizó la representación gráfica de los índices de cada estudio y del valor global obtenido del análisis combinado, el cual se representa con un rombo cuya diagonal es su intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

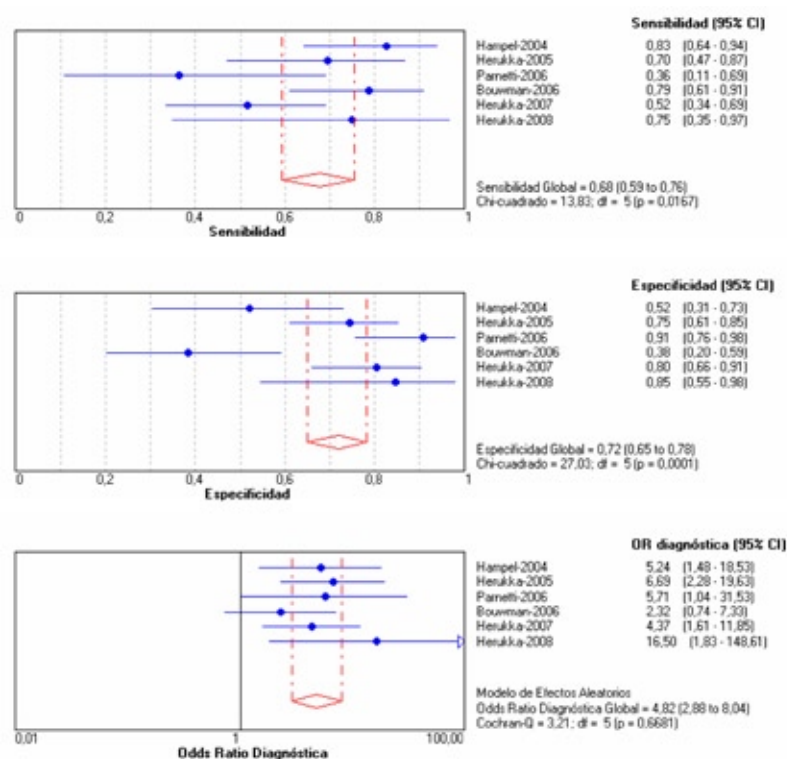
Todo lo anterior se ha repetido para cada parámetro y para la combinación de éstos. El programa utilizado para el estudio de la homogeneidad, el cálculo agrupado de los índices y su representación gráfica ha sido Meta-DiSc v. 1.1.1 [9].

**Tabla II.** Sensibilidad y especificidad de los estudios que toman el análisis de los tres biomarcadores del líquido cefalorraquídeo en conjunto.

	DCLA	DCLnoA	Total	Sensibilidad	Especificidad
Zetterberg et al [11]	22	31	53	68%	97%
Herukka et al [14]	23	55	78	61%	87%
Hansson et al [2]	57	77	134	95%	83%
Total	102	163	265	81%	87%

DCLA: pacientes con deterioro cognitivo leve que desarrollaron enfermedad de Alzheimer (EA); DCLnoA: pacientes con deterioro cognitivo leve que se mantuvieron estables o desarrollaron una demencia distinta a EA.

**Figura 2.** Resultados del metaanálisis de la proteína Aβ-42 en el líquido cefalorraquídeo.



## Resultados

El diagrama de flujo se muestra en la figura 1. En la tabla I se especifican los períodos de seguimiento, que son muy diversos, desde nueve hasta 56 meses de media. En total, se estudiaron 818 pacientes, de los cuales 324 desarrollaron EA (DCLA) y 415 se

mantuvieron estables (DCLE) tras el período de observación. Los restantes 79 pacientes recibieron otros diagnósticos. Este último grupo incluyó 29 pacientes con enfermedad por cuerpos de Lewy difusos, 23 con demencia frontotemporal, 20 con demencia vascular, tres con hidrocefalia normotensiva, dos con pseudodemencia, uno con degeneración corticobasal y uno con enfermedad de Parkinson con demencia.

Los tres biomarcadores se cuantificaron en siete estudios. En cinco estudios se cuantificaron dos biomarcadores y en tres estudios se cuantificó un solo biomarcador. El biomarcador más estudiado fue la proteína T-tau (Tabla I).

En seis estudios se informó de los puntos de corte para cada biomarcador, en cuatro para dos, y en dos para el único biomarcador que cuantificaban. Los puntos de corte están indicados en la tabla I, así como la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo en los diferentes estudios en los que se han podido obtener por figurar en el texto o las gráficas.

En tres estudios se analizaron los resultados de los tres biomarcadores en su conjunto, es decir, tomando como resultado alterado el hecho de que cualquiera de ellos fuese anormal (Tabla II) [10-20].

No fue posible el análisis de los resultados por tipos de DCL debido a que sólo un estudio aportó dicha subdivisión [18], ni tampoco obtener la sensibilidad y especificidad para la conversión en demencia no Alzheimer por la ausencia de datos.

En primer lugar se realizó un análisis preliminar del efecto umbral de los diferentes estudios, y comprobamos que el coeficiente de correlación de Spearman es siempre > 0,5.

## Análisis de cada biomarcador por separado (DCLA/DCLE)

### Niveles de proteína Aβ-42

La sensibilidad global fue del 67% (IC 95% = 59-75%); la especificidad global, del 71% (IC 95% = 65-78%); los resultados del CPP, 2,12 (IC 95% = 1,4-3,1); el CPN, 0,55 (IC 95% = 0,4-0,6); y el valor de OR, 4,8 (IC 95% = 2,8-8) (Fig. 2 y Tabla I).

### Niveles de proteína T-tau

La sensibilidad global para T-tau fue del 81,7% (IC 95% = 76-86%); la especificidad global, del 70% (IC 95% = 65-75%); el CPP, 2,53 (IC 95% = 1,9-3,3); el CPN, 0,31 (IC 95% = 0,2-0,4); y la OR, 12,09 (IC 95% = 7,7-18,9) (Fig. 3 y Tabla I).

### Niveles de proteína P-tau

La sensibilidad global fue del 81% (IC 95% = 75-87%);

la especificidad global, del 76% (IC 95% = 70-81%); el CPP, 3,45 (IC 95% = 2,1-5,4); el CPN, 0,2 (IC 95% = 0,17-0,33); y la OR, 16,29 (IC 95% = 9,6-27,4) (Fig. 4 y Tabla I).

**Análisis de los tres biomarcadores combinados (DCLA/DCLnoA)**

La sensibilidad global fue del 81% (IC 95% = 72-88%), la especificidad global, del 87% (IC 95% = 81-91%); el CPP, 5,7 (IC 95% = 3,6-8,8); el CPN, 23 (IC 95% = 0,08-0,6); y la OR, 35,97 (IC 95% = 7,8-164,6) (Fig. 5 y Tabla II).

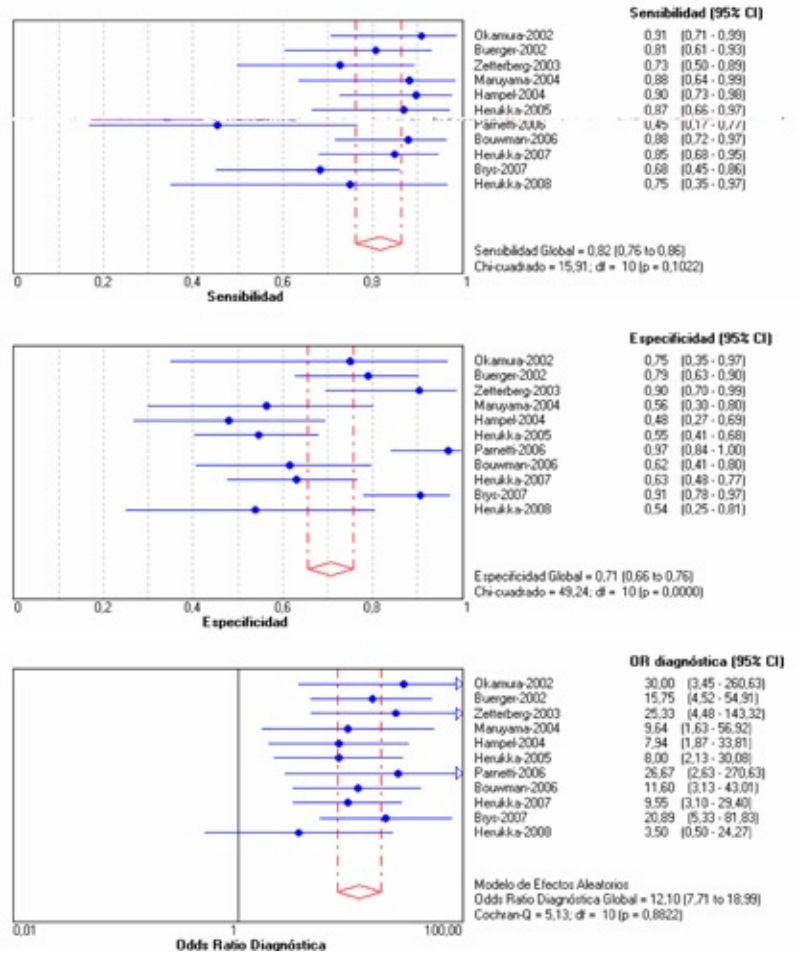
**Discusión**

Los resultados de este metaanálisis muestran que la alteración de los niveles de T-tau y P-tau son muy sensibles para diferenciar entre los pacientes con DCL que van a desarrollar EA (DCLA) y aquellos otros que van a permanecer estables en el seguimiento (DCL). Además, cuando se combinan los tres biomarcadores, la normalidad de todos ellos en un paciente con DCL hace muy improbable que pueda sufrir EA, al menos en los siguientes 4-5 años de evolución.

Estos resultados son prometedores con vistas al paso de la técnica desde la investigación al uso clínico y el fin de mejorar nuestro arsenal pronóstico en los pacientes con DCL. De hecho, ya en algunos hospitales terciarios comienza a usarse de forma rutinaria, por aceptar su valor para el diagnóstico de EA [21]. La determinación de estos parámetros se está implementando tanto en Estados Unidos como en la Unión Europea [4]. Por otra parte, la propuesta para incorporar la cuantificación de estos biomarcadores del LCR entre las pruebas complementarias para diagnosticar EA prodrómica [22] puede apoyar su valor diagnóstico.

El uso de los tres biomarcadores de forma simultánea, aceptando como prueba anormal el hecho de que al menos uno de ellos esté alterado, añade especificidad a la cuantificación de cada biomarcador por separado, lo que puede optimizar la predicción en una población heterogénea de DCL durante un período largo de observación, como muestran Hansson et al [2] y el primer estudio multicéntrico publicado [23]. Teniendo en cuenta que en el DCL la clínica tiene una alta sensibilidad, pero una baja especificidad, y en el caso de estos biomarcadores combinados existe una alta especificidad, parecen el complemento adecuado para complementar aquella, con el fin de poder reconocer a los pacientes que

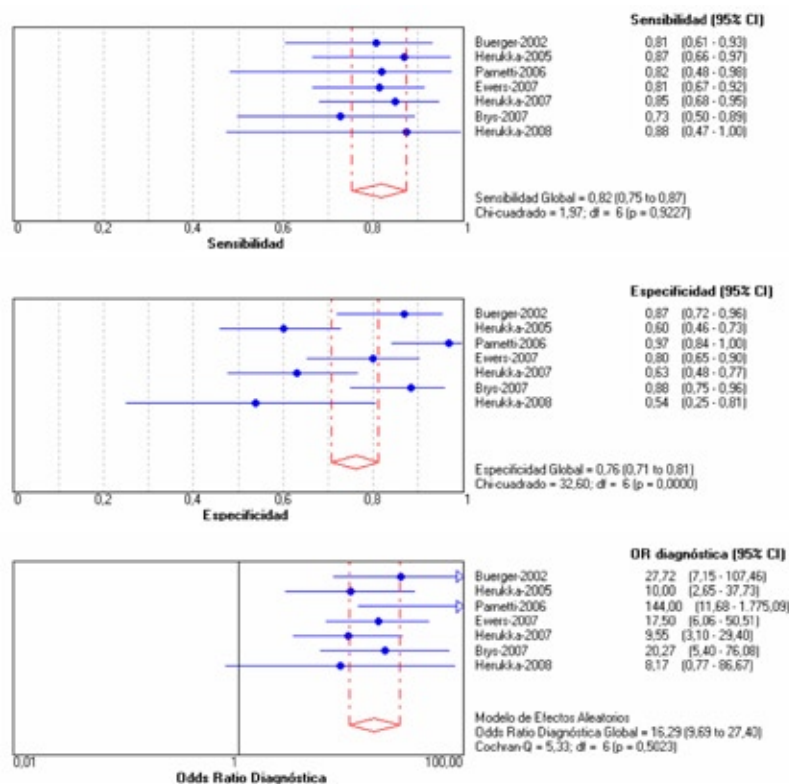
**Figura 3.** Resultados del metaanálisis de la proteína T-tau en el líquido cefalorraquídeo.



no van a desarrollar EA. Es posible que en un futuro próximo sea necesario cuantificar estos biomarcadores en el LCR antes de poder comenzar un tratamiento, actual o venidero, en pacientes con DCL, EA prodrómica o para realizar cualquier ensayo clínico en estas enfermedades.

Debido a los diferentes tiempos de observación y diferentes puntos de corte para la normalidad de los niveles de los biomarcadores del LCR entre los estudios incluidos, debimos plantearnos el metaanálisis con la finalidad de conocer la sensibilidad, especificidad, CPP, CPN y OR diagnóstica de cada uno de los biomarcadores en el LCR de forma aislada y, posteriormente, en su conjunto, cuando al menos uno de ellos era anormal. La principal limi-

**Figura 4.** Resultados del metaanálisis de la proteína P-tau en el líquido cefalorraquídeo.



tación de este estudio es la diferencia del tiempo de seguimiento que existe entre los diferentes autores, lo que probablemente afecta a todas las variables estudiadas, y nos impide discutir los datos relativos al valor predictivo positivo y negativo de cada variable. Tampoco ha sido posible realizar el metaanálisis por subtipos de DCL [3], debido a la ausencia de datos en los diferentes estudios.

A pesar de estas dificultades, el análisis preliminar del efecto umbral de los diferentes estudios nos permitió inferir que éstos son comparables y, por lo tanto, proporciona validez a nuestras conclusiones.

Desde el punto de vista fisiopatológico, se ha demostrado una correlación de la alteración neocortical neurofibrilar con la concentración de la proteína P-tau en el LCR [24]. El aumento de la proteína T-tau se reconoce como una expresión de la desintegración de los microtúbulos [25], mientras que el descenso de los niveles de proteína Aβ-42 en el LCR se ha relacionado con el depósito de esta proteína en las placas seniles del neocórtex e hipocam-

po [26]. La capacidad de esta técnica para medir anomalías de las proteínas amiloide y tau en el LCR ha hecho que algunos autores la consideren el mejor biomarcador actual de EA [4].

Actualmente, el uso de estos biomarcadores tiene limitaciones que merecen ser consideradas. Entre ellas, encontramos la ausencia de unos valores de normalidad universalmente admitidos, lo que obliga a cada laboratorio a formar su propio grupo control, aunque estén realizándose varios estudios multicéntricos para validar rangos de normalidad [4]. Por otra parte, estos biomarcadores no son específicos de la EA, aunque el patrón de alteración combinada no se ha visto en ninguna otra enfermedad hasta ahora [27,28]. Existe alta variabilidad entre individuos en la concentración de los biomarcadores. Sin embargo, se ha visto una alta reproducibilidad en los estudios realizados con dos punciones lumbares al mismo individuo, lo que, probablemente, hace que no sean sensibles a la progresión de la enfermedad [29,30]. Por último, algunos autores subrayan la importancia de la edad para formar el grupo control a la hora de comparar los niveles de proteína T-tau [31] y la necesidad de tener en cuenta las fluctuaciones horarias de la proteína Aβ-42 en el LCR [32]. En este metaanálisis, todos los estudios incluidos se han realizado con reactivos de la misma empresa belga (Innogenetics). Además, exceptuando dos trabajos [15,16], el resto aporta un grupo control pareado por edad con el de pacientes, dato importante para la correcta valoración de las cifras de proteína T-tau. Sin embargo, apenas se hace referencia a la hora en que se hicieron las punciones lumbares, lo que podría suponer una limitación para la valoración de las cifras de proteína Aβ-42.

La cuantificación de estas proteínas ha mostrado diferencias significativas entre la EA y otras demencias. Así, la demencia frontotemporal presenta niveles inferiores de T-tau y superiores de Aβ-42 que la EA [33-35]. La proteína T-tau estaría muy aumentada en el Creutzfeldt-Jakob [36], y la P-tau estaría aumentada en la demencia mixta y disminuida en la demencia vascular [37,38]. Por último, la proteína T-total estaría disminuida en la enfermedad por cuerpos de Lewy difusos con respecto a la EA [39,40], sin embargo, se necesitan más trabajos para aclarar mejor todos estos datos.

La implantación de esta técnica puede representar dificultades, como pueden ser los reactivos no incluidos en los laboratorios de inmunología de forma rutinaria, la punción lumbar como prueba invasiva y la necesidad de unas condiciones técnicas mínimas para un buen análisis del LCR (obtención de punción lumbar lo menos traumática

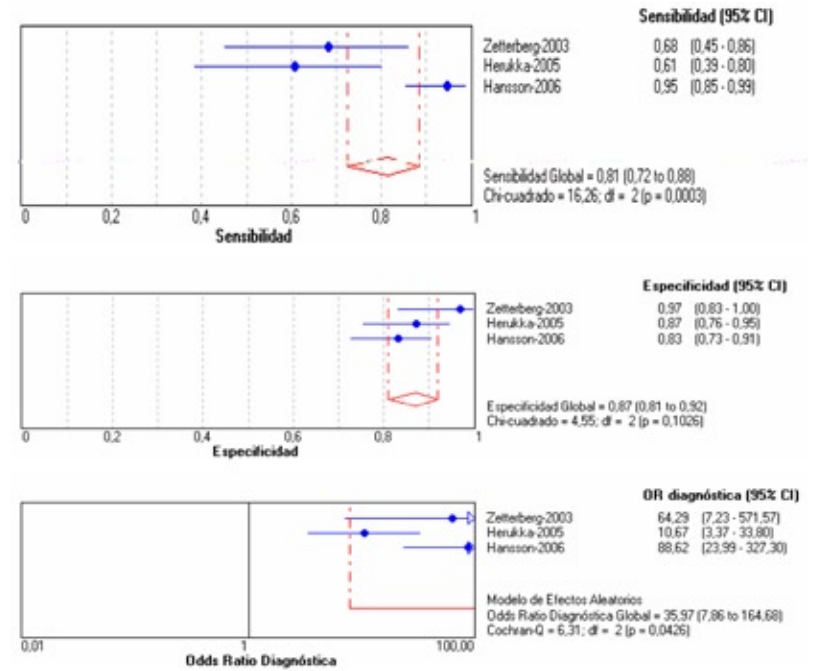
posible, utilización de tubos de polipropileno, centrifugado rápida y almacenamiento a  $-80^{\circ}\text{C}$ ). Con la nueva tecnología xMAP Luminex se facilita el análisis, puesto que se pueden determinar los tres marcadores al mismo tiempo y con una cantidad relativamente escasa de LCR (1 mL) [23].

En resumen, y a pesar de sus limitaciones actuales, el análisis del LCR en el DCL parece una técnica fiable para identificar a aquellos pacientes que van a desarrollar EA en los años siguientes, lo que puede tener una gran importancia diagnóstica, pronóstica y terapéutica [4].

**Bibliografía**

1. Borroni B, Premi E, Di Luca M, Padovani A. Combined biomarkers for early Alzheimer disease diagnosis. *Curr Med Chem* 2007; 14: 1171-8.
2. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 228-34.
3. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Inter Med* 2004; 256: 183-94.
4. Hampel H, Burger K, Teipel SJ, Bokde AL, Zetterberg H, Blennow K, et al. Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2008; 4: 38-48.
5. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 605-13.
6. Ivanou A, Sindic CJ. Cerebrospinal fluid TAU protein and amyloid beta42 in mild cognitive impairment: prediction of progression to Alzheimer's disease and correlation with the neuropsychological examination. *Neurocase* 2005; 11: 32-9.
7. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-8.
8. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment –beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256: 240-6.
9. Zamora J, Abraitra V, Muriel A, Khan KS, Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6: 31.
10. Buerger K, Teipel SJ, Zinkowski R, Blennow K, Arai H, Engel R, et al. CSF tau protein phosphorylated at threonine 231 correlates with cognitive decline in MCI subjects. *Neurology* 2002; 59: 627-9.
11. Zetterberg H, Wahlund L, Blennow K. CSF markers for prediction of Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 2003; 352: 67-9.
12. Maruyama M, Matsui T, Tanji H, Nemoto M, Tomita N, Otsuki M, et al. CSF tau protein and periventricular white matter lesions in patients with mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2004; 61: 716-20.
13. Hampel H, Teipel SJ, Fuchsberger T, Andreasen N, Wiltfang J, Otto M, et al. Value of CSF beta-amyloid1-42 and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 705-10.
14. Herukka SK, Hallikainen M, Soininen H, Pirttilä T. CSF Abeta42 and tau or phosphorylated tau and prediction of progressive mild cognitive impairment. *Neurology* 2005; 64: 1294-7.
15. Parnetti L, Lanari A, Silvestrelli G, Saggese E, Reboldi P. Diagnosing prodromal Alzheimer's disease: role of CSF biochemical markers. *Mech Ageing Dev* 2006; 127: 129-32.

**Figura 5.** Resultados del metaanálisis de los tres biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo.



16. Bouwman FH, Schoonenboom SNM, Van der Flier WM, Van Elk EJ, Kok A, Barkhof F, et al. CSF biomarkers and medial temporal lobe atrophy predict dementia in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 1070-4.
17. Ewers M, Buerger K, Teipel SJ, Scheltens P, Schröder J, Zinkowski RP, et al. Multicenter assessment of CSF-phosphorylated tau for the prediction of conversion of MCI. *Neurology* 2007; 69: 2205-12.
18. Herukka SK, Helisalmi S, Hallikainen M, Tervo S, Soininen H, Pirttilä T. CSF Aβ42, Tau and phosphorylated Tau, APOE ε4 allele and MCI type in progressive MCI. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 507-14.
19. Brys M, Pirraglia E, Rich K, Rolstad S, Mosconi L, Switalski R, et al. Prediction and longitudinal study of CSF biomarkers in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 682-90.
20. Herukka SK, Pennanen C, Soininen H, Pirttilä T. CSF Abeta42, tau and phosphorylated tau correlate with medial temporal lobe atrophy. *J Alzheimers Dis* 2008; 14: 51-7.
21. Brandt C, Bahl JC, Heegaard NH, Waldemar G, Johannsen P. Usability of CSF biomarkers in a tertiary memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 553-8.
22. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-46.
23. Lewzuck P, Kornhuber J, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Esselmann H, Bibl M, et al. Multiplexed quantification of dementia biomarkers in the CSF of patients with early dementias and MCI: a multicenter study. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 812-8.
24. Buerger K, Ewers M, Pirttilä T, Zinkowski R, Alafuzoff I, Teipel SJ, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates

- with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain* 2006; 129: 3035-41.
25. Andreasen N, Blennow K. CSF biomarkers for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107: 165-73.
  26. Strozyc D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF A $\beta$ -42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology* 2003; 60: 652-6.
  27. Kapaki E, Paraskevas GP, Papageorgiou SG, Bonakis A, Kalfakis N, Zalonis I, et al. Diagnostic utility of CSF biomarkers profile in frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22: 47-53.
  28. Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H, Lewczuk P, Klafki HW, Sparbier K, et al. CSF amyloid- $\beta$ -peptides in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Brain* 2006; 129: 1177-87.
  29. Zetterberg H, Pedersen M, Lind K, Svensson M, Rolstad S, Eckerström C, et al. Intra-individual stability of CSF biomarkers for Alzheimer's disease over two years. *J Alzheimers Dis* 2007; 12: 255-60.
  30. Bouwman FH, Van der Flier WM, Schonenboom NS, Van Elk EJ, Kok A, Rijmen F, et al. Longitudinal changes of CSF biomarkers in memory clinic patients. *Neurology* 2007; 69: 1006-11.
  31. Marksteiner J, Hinterhuber H, Humpel C. Cerebrospinal fluid biomarkers for diagnosis of Alzheimer disease: beta-amyloid (1-42), tau, phospho-tau-181 and total protein. *Drugs Today* 2007; 43: 423-31.
  32. Bateman RJ, Wen G, Morris JC, Holtzman DM. Fluctuations of CSF amyloid-beta levels: implications for a diagnostic and therapeutic biomarker. *Neurology* 2007; 68: 666-9.
  33. Kapaki E, Paraskevas GP, Papageorgiou SG, Bonakis A, Kalfakis N, Zalonis I, et al. Utilidad diagnóstica del perfil de biomarcadores del LCR en la degeneración frontotemporal. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22: 47-53.
  34. Grossman M, Farmer J, Leight S, Work M, Moore P, Van Deerlin V, et al. Cerebrospinal fluid profile in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2005; 57: 721-9.
  35. Pijnenburg YAL, Schoonenboom NSM, Rosso SM, Mulder C, Van Kamp GJ, Van Swieten JC, et al. CSF tau and A $\beta$ -42 are not useful in the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2004; 62: 1649.
  36. Cepek L, Steinacker P, Mollenhauer B, Wiese B, Ciesielczyk B, Bibl M, et al. Follow-up investigations of tau protein and S-100B levels in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19: 376-82.
  37. Jia JP, Meng R, Sun YX, Ji XM, Jia LF. Cerebrospinal fluid tau, A $\beta$ -42 and inflammatory cytokines in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurosci Lett* 2005; 383: 12-6.
  38. De Jong D, Janssen RW, Kremer BPH, Verbeek MM. CSF A $\beta$ -42/phosphorylated tau ratio discriminates between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Gerontol* 2006; 61A: 755-8.
  39. Mollenhauer B, Cepek L, Bibl M, Wiltfang J, Schulz-Schaeffer WJ, Ciesielczyk B, et al. Tau protein, A $\beta$ -42 and S-100B protein in CSF of patients with dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19: 164-70.
  40. Mollenhauer B, Bibl M, Trenkwalder C, Stiens G, Cepek L, Steinacker P, et al. Follow-up investigations in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2005; 112: 933-48.

### Biomarkers in the cerebrospinal fluid of patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis of their predictive capacity for the diagnosis of Alzheimer's disease

**Introduction.** Several studies have reported alterations in the cerebrospinal fluid biomarkers (Abeta-42, T-tau and P-tau proteins), both in Alzheimer's disease (AD) and in mild cognitive impairment (MCI).

**Aim.** To perform a meta-analysis of the diagnostic yield of this technique for the prediction of patients with MCI who are going to progress to AD.

**Materials and methods.** A search was conducted in PubMed and Embase of papers published between 1999 and September 2008, and as a result only prospective studies were included for the systematic review. The sensitivity and specificity for each biomarker were studied separately and also jointly.

**Results.** Of the 12 studies that were included, 6 quantified the Abeta-42 protein, 11 the T-tau protein and seven the P-tau protein. In three of the studies data was obtained from the three biomarkers in combination. The sensitivity of the quantification of the T-tau and P-tau proteins is 82%, with a diagnostic odds ratio of 12.09 (confidence interval 95%, CI 95% = 7.71-18.99;  $p = 0.1$ ) and 16.29 (CI 95% = 9.69-27.4;  $p = 0.9$ ), respectively. Alteration of any of the three biomarkers has a specificity of 87%, with a diagnostic odds ratio of 35.97 (CI 95% = 7.8-164.6;  $p = 0.04$ ).

**Conclusions.** The isolated alteration of T-tau or P-tau levels in cerebrospinal fluid is very sensitive for differentiating between patients with MCI who are going to develop AD and those who are going to remain stable. Normality of the three biomarkers is a very reliable way of ruling out the progression of AD in patients with MCI.

**Key words.** Abeta-42 protein. Alzheimer's disease. Biomarkers. Cerebrospinal fluid. Mild cognitive impairment. P-tau protein. T-tau protein.