



CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LAS DEMENCIAS. RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DE DISTINTOS ABORDAJES MOLECULARES.

Proyecto de Fin de Grado



MIRIAM GONZÁLEZ LÓPEZ
TUTOR: JOSÉ ANTONIO GARROTE ADRADOS

ÍNDICE

Agradecimientos	2
Introducción	2
Objetivos.....	3
Material y métodos	3
Resultados.....	8
Discusión	14
Conclusiones	18
Bibliografía.....	19
ANEXO 1 – Análisis estadístico: OR.....	21
ANEXO 2 – Análisis estadístico: Chi-cuadrado	22
PÓSTER.....	26

Agradecimientos

Antes de comenzar la exposición de este proyecto, me gustaría agradecer la colaboración que generosamente nos ha proporcionado el Dr. Tola, del servicio de Neurología del HURH, quien nos ha facilitado tanto sus artículos como las bases de datos recogidas en proyectos propios previos, lo que ha permitido que este estudio contara con una población muestral mayor con la que obtener resultados significativos.

También me gustaría dar las gracias a mi tutor, José Antonio Garrote Adrados, por su preocupación y diligencia a la hora de dirigir mi trabajo.

Y, por último pero no menos importante, agradezco a mi familia por el apoyo que siempre me dan y por todo lo que han hecho para que yo haya podido llegar hasta aquí.

Gracias.

Introducción

La demencia es la consecuencia de una gran variedad de enfermedades tanto neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer o la demencia por cuerpos de Lewy, como por daño secundario, en la demencia vascular o enfermedades de depósito. Se define como el deterioro de más de un dominio cognitivo, siendo la memoria el dominio más frecuentemente afectado, lo que supone una disminución del rendimiento previo, tanto laboral como social, y una pérdida de autonomía. En aquellos casos con afectación de algún dominio cognitivo, pero sin interferencia en el funcionamiento cotidiano ni disminución de la autonomía, se denomina “deterioro cognitivo leve”.

Como hemos mencionado previamente, la etiología es muy variada, siendo en gran parte de los casos causada por cambios en proteínas, acumulación y depósito de material o disminución de la perfusión sanguínea, lo que conduce a una disminución de la función neuronal y muerte celular. Destacamos dentro de las proteinopatías: las tauopatías, por acumulación de ovillos intracelulares de proteína *tau*, como en la enfermedad de Alzheimer; la acumulación de material amiloide, también en el Alzheimer y otras enfermedades como la angiopatía amiloidea; o las sinucleinopatías, causadas por cambios en la sinucleína que producen neurotoxicidad, como en la demencia por cuerpos de Lewy. En cuanto a las formas secundarias, cursan con síntomas similares a la demencia y que son característicos de la región cerebral dañada, siendo posible en algunos casos la detención de la progresión e incluso su reversión, como en la hidrocefalia de presión normal.

Respecto a su transmisión, la mayoría son esporádicas o se desconoce la alteración genética de base. Sin embargo, se han descrito numerosas mutaciones en genes encargados de la producción, procesamiento o limpieza de aquellas proteínas causantes de las alteraciones, lo que ha llevado a la determinación de la heredabilidad en demencias como la enfermedad de Alzheimer o la demencia frontotemporal, así como la posibilidad de hacer un diagnóstico preciso mediante técnicas moleculares de estudio genético.

En los últimos años ha habido un gran avance y desarrollo de estas técnicas de estudio genético, lo que ha facilitado el diagnóstico y permitido la descripción de nuevas variantes patogénicas. Esto ha sido gracias al aumento del rendimiento, precisión y eficacia de las técnicas moleculares, que han hecho posible el estudio de un mayor número de muestras en un tiempo menor. Por este motivo, el objetivo de este proyecto es la comparación de la rentabilidad diagnóstica entre los abordajes antiguos, de secuenciación discreta gen a gen, respecto a los actuales paneles de secuenciación masiva (NGS) y la demostración de la superioridad de los mismos en cuanto a su rendimiento diagnóstico y clínico.

Objetivos

Los objetivos abarcados en este trabajo se centran en la evaluación del uso de las diferentes técnicas moleculares en el diagnóstico de las demencias. Más concretamente, determinaremos el rendimiento diagnóstico de las mismas para las demencias de base genética monogénica y compararemos la rentabilidad diagnóstica de los abordajes antiguos frente a los actuales.

Material y métodos

Este proyecto, consistente en un estudio observacional retrospectivo, analítico y descriptivo, fue iniciado mediante la realización de una revisión bibliográfica acerca de los distintos tipos de demencia, así como de su caracterización molecular y abordaje diagnóstico.

Una vez establecida una base teórica y obtenido el dictamen favorable del CEIMc de las Áreas de Salud de Valladolid para la obtención de datos y desarrollo del estudio, procedimos a la creación de una base de datos a partir de las dos versiones del Sistema Informático de Laboratorio (SIL), la versión antigua desde 2012 hasta noviembre del 2020 y la versión moderna desde noviembre de 2020 hasta finales del 2024. A partir de

estos sistemas de información, fueron extraídas de forma anonimizada todas las peticiones realizadas al laboratorio en relación a estudios moleculares centrados en el diagnóstico de las diferentes demencias, como son las enfermedades de Alzheimer, Huntington, Creutzfeldt-Jakobs, demencia frontotemporal, CADASIL-CARASIL, leucodistrofias, ataxia espino-cerebelosa 17 o ciertos parkinsonismos, así como de aquellas enfermedades que de forma secundaria también se pudieran asociar a demencias, entre las que se encuentran enfermedades por acúmulo de hierro, MELAS, amiloidosis o epilepsias.

Una vez concluido este filtrado inicial, realizamos un segundo cribado de forma que fueran excluidos todos aquellos casos que no hubieran sido peticionados en el Área de Valladolid, así como todos aquellos pacientes estudiados a raíz del diagnóstico de un familiar con el objetivo de determinar su carácter de portadores, puesto que nuestro proyecto se centra en el diagnóstico de casos índice. De esta forma, conseguimos una base de datos que recoge las variables de fecha de petición, número de historia clínica, número de petición, edad del paciente, diagnóstico de presunción, técnicas moleculares empleadas, resultados y diagnóstico definitivo para todos los casos sospechosos de padecer una demencia en el Área de Valladolid. Todos aquellos datos en relación a estas variables ausentes en el SIL fueron completados mediante la búsqueda en SIClínica y JIMENA 4.

Tras este proceso, proseguimos con la clasificación de la información de nuestra base de datos por patologías, ordenando de forma temporal las peticiones, así como llevando a cabo una comprobación y confirmación del diagnóstico definitivo establecido para los diferentes casos de nuestro estudio. Esto último fue posible mediante la revisión de la tabla de diagnósticos y los informes clínicos de las especialidades de Neurología, Psiquiatría y Medicina Interna contenidos en la Historia Clínica Digital JIMENA 4 del HURH.

El siguiente paso llevado a cabo fue la definición de los hallazgos encontrados como resultados positivos o diagnósticos para cada enfermedad estudiada, distinguiéndolos así de aquellos casos negativos. Este proceso fue realizado de la siguiente manera:

- Enfermedad de Alzheimer (EA): la base de datos recogió el genotipo para los alelos ApoE de cada paciente, lo que puede orientarnos hacia un perfil de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, la cual fue definida como confirmada o descartada mediante su correlación con el diagnóstico establecido en la Historia Clínica Digital JIMENA 4 por las distintas especialidades encargadas del estudio de estos pacientes, como son Neurología, Psiquiatría y Medicina Interna.

- Enfermedad de Huntington: en este caso, el análisis realizado consistió en el estudio de la expansión de tripletes CAG en el gen HTT/Hungtintina, considerando como resultado positivo o diagnóstico de la enfermedad aquellos alelos con un número de repeticiones superior a 40, mientras que las repeticiones entre 36-39 se corresponden a un rango de penetrancia variable.
- Creutzfeldt-Jakobs: para esta enfermedad se estudió la existencia de mutaciones en el gen PRNP con el objetivo de establecer el diagnóstico de Creutzfeldt-Jakobs genético ya que, en aquellos casos en los que el resultado fuera negativo pero se objetivara proteína 14-3-3 en el LCR, el diagnóstico correspondería a una enfermedad de Creutzfeldt-Jakobs esporádica.
- Demencia fronto-temporal (DFT): los abordajes moleculares empleados en el diagnóstico de esta enfermedad consistieron en el análisis de paneles de genes dirigidos y el estudio de la expansión GGGGCC del gen C9ORF72. Se consideran como resultados positivos o diagnósticos todos aquellos hallazgos patogénicos encontrados en los distintos genes estudiados, así como la repetición en un número superior a 61 de GGGGCC, contabilizando los resultados clínicos de significado incierto como hallazgos relacionados con la enfermedad. Además, esta entidad se asocia a la Esclerosis Lateral Amiotrófica o ELA por lo que, en aquellos resultados positivos, se confirmó que el diagnóstico clínico final correspondiera a DFT mediante la correlación con la información clínica contenida en la Historia Clínica Digital.
- CADASIL-CARASIL: en este caso, los resultados recogidos en la base de datos corresponden al estudio de mutaciones en los genes NOTCH3 y HTRA1, considerando como resultado positivo diagnóstico de la enfermedad todas aquellas variantes patogénicas encontradas e incluyendo dentro de la casuística con resultado no diagnóstico las variantes de significado incierto.
- Enfermedades mitocondriales y MELAS: los abordajes para el estudio de estas enfermedades en las que, a pesar de que la demencia no es uno de los síntomas principales pueden asociarla, consistieron en diversas técnicas como son los paneles de genes, la secuenciación y, en el caso de MELAS, el análisis de mutaciones en tRNA-LEU, considerando como positivos los hallazgos patogénicos descritos y, como hallazgos no diagnósticos relacionados con la enfermedad, las variantes de significado incierto. Algunos otros de los genes en los que se han descrito la existencia de mutaciones implicadas en la patogenia del síndrome MELAS son MTTL1, MTTQ, MTTH, MTTK, MTTC, MTTS1, MTND1, MTND5, MTND6 y MTTS2.

- Enfermedades por acúmulo de hierro: esta entidad que puede cursar de forma secundaria con demencia fue estudiada mediante la búsqueda de mutaciones en el gen PANK2/FTL, considerando como resultado positivo todas las variantes patogénicas encontradas. Actualmente, la técnica molecular empleada en el estudio de este conjunto de enfermedades consiste en el análisis de un panel de 14 genes constituido por WDR45, PLA2G6, FA2H, ATP13A2, GTPBP2, C19ORF12, SCP2, DDHD1, DCAF17, COASY, AP4S1, PANK2, CP y FTL.
- Leucodistrofia: en este caso, los resultados recogidos correspondían al análisis de mutaciones en los genes EIF2B5 y PEX13, siendo resultados positivos diagnósticos de la enfermedad las variantes patogénicas halladas y hallazgos no diagnósticos relacionados con la enfermedad las variantes de significado incierto. Estos genes codifican las subunidades del factor de iniciación de la traducción eucariota 2B, incluyendo además de los mencionados los genes EIF2B2, EIF2B3 y EIF2B4.
- Amiloidosis: a pesar de que esta enfermedad tiene una mayor repercusión en otros órganos como pueden ser el corazón o el riñón, también puede asociarse a clínica de demencia, por lo que incluimos su estudio mediante exoma dirigido en busca de cambios patogénicos que diagnostiquen la enfermedad. Los paneles de genes analizados incluyen el estudio de APOA1, B2M, GSN, IL31RA, LYZ, OSMR y TTR, siendo este último el más comúnmente afectado.
- Ataxia espinocerebelosa 17 (SCA17): en este caso, el abordaje incluía el estudio de paneles de expansiones para las diferentes SCA, por lo que consideramos como resultado positivo únicamente el hallazgo de un número superior a 41 repeticiones de CAG/CAA en el alelo TBP, correspondiente a la SCA17, ya que esta es la única ataxia espinocerebelosa cuya sintomatología incluye la demencia.
- Epilepsias: dado que algunas epilepsias pueden cursar con demencia, incluimos en el estudio aquellos análisis mediante paneles de genes realizados para esta entidad, considerando únicamente como positivos aquellos resultados patogénicos compatibles con diagnósticos que se asocien o puedan incluir en su clínica la demencia, como pueden ser las mutaciones en NHLRC1, diagnósticas de la enfermedad de Lafora.
- Parkinsonismos: debido a que algunos parkinsonismos pueden asociarse a demencia, incluimos en nuestro estudio aquellos exomas dirigidos realizados en busca de alteraciones patogénicas, incluyendo como hallazgos positivos o diagnósticos aquellas variantes asociadas a clínica de demencia.

Una vez concluida la definición de los hallazgos que vamos a considerar como positivos o diagnósticos de las diferentes enfermedades, procedimos a la realización de un análisis descriptivo para cada patología consistente en el conteo de los resultados positivos y negativos, lo que nos ha permitido el cálculo de prevalencias.

Además, de esta forma obtuvimos los datos necesarios para llevar a cabo un análisis estadístico centrado en los hallazgos contenidos en la base de datos de la enfermedad de Alzheimer, ya que esta fue la patología que contaba con un mayor volumen de casos, permitiéndonos la obtención de conclusiones a partir de los resultados genéticos estudiados y su relación con un diagnóstico final de demencia no EA o de enfermedad de Alzheimer. Los análisis estadísticos realizados fueron:

- El estudio de la Odds Ratio tanto para los diferentes alelos (E2, E3 y E4) como para los distintos genotipos (E3/E2, E3/3, E4/2, E4/3 y E4/4) presentados en relación a la confirmación de padecimiento o no de la enfermedad de Alzheimer. Se usaron como “poblaciones control” dos cohortes independientes: la de los casos testados para el genotipo de apoE que definitivamente no fueron clasificados con EA, y una segunda cohorte control proporcionada por el Dr Tola del Servicio de Neurología del HURH procedente de su proyecto previo DEMINVALL, referencia GRS340/A/09, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León. Las dos cohortes fueron comparadas entre sí y, al no mostrar diferencias estadísticamente significativas en su distribución, fueron usadas como una sola. Además, se calculó el intervalo de confianza del 95% para las diferentes OR estudiadas, de forma que consideramos resultados estadísticamente significativos aquellos para los que el rango de valores del intervalo de confianza no incluya el valor 1.
- El estudio de la prueba Chi-Cuadrado con el objetivo de valorar la asociación con un nivel de significación $p < 0,05$ entre la confirmación de la enfermedad de Alzheimer y la presentación de los diferentes genotipos (E3/E2, E3/3, E4/2, E4/3 y E4/4), de los diferentes alelos (E2, E3 y E4), así como del carácter de portador o no portador de ApoE4 y del número de alelos ApoE4 portados puesto que, según la bibliografía, este alelo es el más asociado con la enfermedad de Alzheimer y, por tanto, factor de riesgo del padecimiento de dicha patología. Para ello, se estableció como hipótesis nula la no existencia de asociación entre la EA y la característica genética estudiada y, como hipótesis alternativa, la existencia de asociación, rechazando la hipótesis nula en aquellos casos en los que el valor chi-cuadrado obtenido fuera mayor al valor crítico específico calculado para cada análisis. Además, se completó el estudio mediante el cálculo del Coeficiente V de

Cramer, encargado de manifestar la aceptabilidad de la asociación obtenida a partir del Chi-Cuadrado mediante su variación en un rango de valores entre 0 (no asociación) y 1 (asociación máxima), siendo considerada una asociación estadísticamente significativa para valores $>0,3$.

Resultados

Este estudio, centrado en el análisis descriptivo y, en el caso de la enfermedad de Alzheimer también estadístico, de los datos obtenidos a partir de los distintos abordajes moleculares llevados a cabo para el estudio de los casos índice de enfermedades asociadas a demencia tanto de forma primaria como secundaria en el periodo de tiempo comprendido entre 2012 y 2024 en el Área de Valladolid, arrojó los resultados expuestos a continuación por patologías:

- Enfermedad de Alzheimer (EA): para esta entidad los abordajes moleculares se centraron en la determinación del genotipo apoE de los pacientes a estudio, lo que no proporciona un diagnóstico de la enfermedad sino un perfil de riesgo a desarrollarla, por lo que fue preciso la posterior confirmación del diagnóstico definitivo establecido por los distintos profesionales de Neurología, Psiquiatría y Medicina Interna mediante su correlación con la información registrada en la Historia Clínica Digital JIMENA 4 del HURH. Además, se completó la base de datos con una población control proporcionada por el Dr Tola del Servicio de Neurología del HURH una vez comprobamos que la distribución de la muestra no mostraba diferencias estadísticamente significativas con la obtenida a través del SIL.

De forma descriptiva, nuestra base de datos contó con un total de 191 casos estudiados, de los cuales 55 (29%) fueron diagnosticados de EA y en 136 (71%) fue descartado este diagnóstico. Desglosando estos hallazgos en función de los genotipos presentados por los pacientes estudiados: podemos observar que 11 (5,76%) de los casos contaban con un ApoE3/E2, de los cuales 1 (0,52%) fue diagnosticado de EA y en 10 (5,24%) fue descartado; para el genotipo ApoE3/E3 se observaron 124 casos (64,92%), de los cuales 26 (13,61%) fueron diagnosticados de EA y en 98 (51,31%) fue descartado; en cuanto al genotipo apoE4/E2, contó con 2 casos (1,05%) en los que se descartó el diagnóstico; los casos hallados de ApoE4/E3 fueron 46 (24,09%), los cuales fueron diagnosticados y descartados de la EA a partes iguales, es decir, en número de 23 (12,04%); y, por último, el genotipo ApoE4/4 contó con 7 casos (3,66%), de los cuales 5 (2,62%) fueron diagnosticados de EA, mientras que en 2 (1,04%) fue descartado.

A mayores, se halló un estudio por secuenciación de los genes GRN, MAPT y PSEN1 en el que no se encontraron alteraciones y resultó negativo.

			EA	
Apo E	Apo E3/E2	11 (5,76%)	SI	1 (0,52%)
			NO	10 (5,24%)
	ApoE3/E3	124 (64,92%)	SI	26 (13,61%)
			NO	98 (51,31%)
	ApoE4/E2	2 (1,05%)	SI	0 (0%)
			NO	2 (1,05%)
	ApoE4/E3	46 (24,09%)	SI	23 (12,04%)
			NO	23 (12,04%)
	ApoE4/4	7 (3,66%)	SI	5 (2,62%)
			NO	2 (1,04%)
SECUENCIACIÓN GENES GRN, MAPT y PSEN1	Positivo	0		
	Negativo	1		
		191		

Tabla 1. Análisis descriptivo de los hallazgos obtenidos para la EA

Por otro lado, en cuanto al análisis estadístico realizado mediante el estudio de la Odds Ratio (OR) y la prueba chi-cuadrado asociada al cálculo del coeficiente V de Cramer, utilizando la casuística encontrada para los distintos genotipos de ApoE, podemos determinar los resultados expuestos a continuación.

La Odds Ratio fue valorada junto a su intervalo de confianza (IC) del 95% tanto para los distintos genotipos (E3/E2, E3/3, E4/2, E4/3 y E4/4), como para los diferentes alelos (E2, E3 y E4), poniéndolos en relación con el diagnóstico o descarte final del padecimiento de la EA. De esta manera, comenzando con el análisis de las OR de presentar EA en función del genotipo presentado (Anexo 1, tabla 2), encontramos una OR 0,220 IC 95% (0,028-1,765) para el genotipo ApoE3/E2, siendo un resultado no estadísticamente significativo debido a la inclusión del valor 1 en el rango de valores definido por el IC 95%; una OR 0,320 IC 95% (0,166-0,616) para ApoE3/E3; una OR no valorable para ApoE4/E2 debido a la ausencia de casos diagnosticados de EA con este genotipo en nuestra muestra; una OR 3,313 IC 95% (1,645-6,672) para ApoE4/E3; y, por último, una OR 6,300 IC 95% (1,183-33-542) para ApoE4/E4.

En cuanto al análisis de las OR de presentar EA en función del carácter de portador de los distintos alelos (Anexo 1, tabla 3), determinamos una OR 0,187 IC

95% (0,024-1,459) para el alelo E2, no siendo estadísticamente significativo debido a la inclusión del valor 1 en el rango determinado por el IC 95%; una OR 0,381 IC 95% (0,225-0,645) para el alelo E3; y, finalmente, una OR 3,369 IC 95% (1,921-5,909) para el alelo E4. Estos resultados son concordantes con los descritos en la bibliografía, que determinan un mayor riesgo de desarrollo y padecimiento de la EA asociado a la presentación de genotipos portadores de ApoE4.

Posteriormente, se llevó a cabo el análisis de la prueba chi-cuadrado con el objetivo de valorar con un nivel de significación $p < 0,05$ la asociación del padecimiento de la EA con la presentación de los diferentes genotipos (E3/E2, E3/3, E4/2, E4/3 y E4/4), de los distintos alelos (E2, E3 y E4), así como del carácter de portador o no portador de ApoE4 y del número de alelos ApoE4 portados. A mayores, en aquellos casos en los que al rechazar la hipótesis nula se determinara la existencia de una asociación, se analizó el coeficiente V de Cramer, el cual valora la intensidad de la asociación, siendo considerada estadísticamente significativa para valores $> 0,3$.

De esta forma, el análisis chi-cuadrado para la asociación del padecimiento de EA respecto al genotipo (E3/E2, E3/3, E4/2, E4/3 y E4/4) presentado (Anexo 2, tabla 4), determinó el rechazo de la hipótesis nula con un chi-cuadrado 22,817 $>$ al valor crítico 9,488; confirmándose esta asociación como estadísticamente significativa con una V de Cramer de 0,480.

Para la asociación del padecimiento de EA respecto al alelo (E2, E3 y E4) presentado (Anexo 2, tabla 5), también se rechazó la hipótesis nula con un chi-cuadrado 23,031 $>$ al valor crítico 5,991; en este caso, la asociación no pudo determinarse como estadísticamente significativa por la obtención de una V de Cramer de 0,246.

El estudio de la asociación de EA respecto al número de alelos de ApoE4 presentados en el genotipo (no E4, E4 heterocigoto y E4 homocigoto) (Anexo 2, tabla 6), reflejó un chi-cuadrado de 19,794 $>$ al valor crítico 5,991, rechazando la hipótesis nula con una asociación estadísticamente significativa reflejada por una V de Cramer de 0,323.

Por último, se estudió la asociación de la EA respecto al carácter de portador de ApoE4 (E4) o no portador (no E4) (Anexo 2, tabla 7), obteniéndose una chi-cuadrado de 18,152 $>$ al valor crítico 3,841, rechazándose de esta manera la hipótesis nula con una asociación estadísticamente significativa por una V de Cramer de 0,309.

- Enfermedad de Huntington: la base de datos recogió un total de 23 casos, de los cuales 11 (47,83%) presentaron una expansión menor a 35 repeticiones CAG, descartando así la enfermedad; 2 casos (8,69%) presentaron un alelo con penetrancia variable (36-39 repeticiones) en heterocigosis; y 10 (43,48%) fueron positivos con alelos de >40 repeticiones en heterocigosis.
- Creutzfeldt-Jakobs: para esta enfermedad fueron estudiados 5 pacientes, de los cuáles únicamente 1 (20%) presentó la mutación de PRNP diagnóstica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakobs genética. De los 4 casos (80%) restantes en los que no se encontró mutación, uno de ellos presentó proteína 14-3-3 en el LCR, siendo diagnosticado de Creutzfeldt-Jakobs esporádico.
- Demencia fronto-temporal (DFT): esta enfermedad contó con un total de 17 casos estudiados, destacando que en años previos al 2020 el abordaje predominante eran los paneles de genes, mientras que posteriormente se añadieron al estudio el análisis de las expansiones de GGGGCC en el gen C9ORF72. De esta manera, nuestra base de datos contó con 2 casos (11,76%) estudiados en 2018 únicamente mediante paneles de genes en los que no se hallaron variantes patogénicas, mientras que en los años posteriores se estudiaron los 15 casos restantes mediante la determinación de la expansión GGGGCC en el gen C9ORF72, siendo 2 de ellos (11,76%) positivos y los 13 restantes (76,47%) negativos. De estos últimos pacientes estudiados más recientemente, se analizó en 10 de ellos el exoma dirigido o panel de genes sin obtener hallazgos patológicos en ninguno de los casos, a excepción de 3 mutaciones de significado incierto y una mutación asociada a ELA para casos que previamente habían sido negativos en el estudio de la expansión. De esta manera, podemos observar un número mayor de diagnósticos de la enfermedad asociados al empleo de un abordaje molecular más reciente enfocado en la búsqueda de expansiones.

Paneles de genes (2018)	Positivo	0 (0%)			
	Negativo	2 (11,76%)			
C9ORF72: Expansión GGGGCC	Positivo	2 (11,76%)	DFT-ELA: Exoma dirigido	Positivo	0
				Negativo	1
	Negativo	13 (76,47%)	DFT-ELA: Exoma dirigido	Positivo	0
				Negativo	9 (3 significado incierto, 1ELA)
	Nº de casos	17			

Tabla 8. Análisis descriptivo de los hallazgos obtenidos para la DFT

- CADASIL-CARASIL: para esta entidad contamos con un total de 18 pacientes en los que se buscaron alteraciones en los genes NOTCH3 y HTRA1 mediante distintas técnicas moleculares como son la secuenciación y MLPA. De esta forma, en 2 de los casos (11,11%) se encontraron variantes patogénicas diagnósticas de la enfermedad, mientras que en los 16 restantes (88,88%) no se hallaron mutaciones a excepción de 2 variantes de significado incierto.
- Mitocondriales + MELAS: debido a los pocos análisis obtenidos para estas patologías, que pueden presentar como uno de sus síntomas la demencia y tienen una gran similitud en cuanto a su genética y patogenia de localización mitocondrial, han sido analizadas de forma descriptiva como una única entidad. De esta manera, se obtuvieron 6 casos de pacientes en los que se llevaron a cabo distintos abordajes como son los paneles de genes, la secuenciación y, en el caso del estudio de MELAS, la búsqueda de mutaciones en tRNA-LEU, siendo todos los hallazgos negativos, incluyendo una variante de significado incierto en un paciente con clínica de ataxia, neuropatía y retinosis.
- Enfermedades por acúmulo de hierro: a pesar de que estas enfermedades suelen tener una afectación predominante en otros órganos como puede ser el hígado, existe la posibilidad de manifestar clínica neurodegenerativa por afectación del SNC. Por este motivo, incluimos en nuestra base de datos el único caso de enfermedad por acúmulo de hierro cuya petición analítica específica la sospecha de neurodegeneración, obteniéndose un resultado negativo en el estudio de mutaciones en PANK2/FTL.
- Leucodistrofia: en cuanto a esta enfermedad, la casuística encontrada en las peticiones del laboratorio también es pequeña, contando con 5 casos para los que se estudió en uno (20%) de ellos la existencia de mutaciones en PEX13, hallando como resultado una variante de significado incierto y, para los cuatro restantes, la presencia de mutaciones en el gen EIF2B5, para los que se obtuvieron resultados positivos y negativos a partes iguales, es decir, 2 casos (40%) con alteraciones diagnósticas de la enfermedad y otros 2 (40%) sin hallazgos patológicos.
- Amiloidosis: de la misma forma que en las enfermedades por acúmulo de hierro, la amiloidosis puede cursar con clínica neurológica compatible con demencia secundaria al depósito de material amiloide, a pesar de que los órganos más afectados de forma general son otros como el corazón o el riñón. Por este motivo, mencionamos un caso de amiloidosis estudiada por el servicio de Neurología del HURH debido a la posibilidad de que en este paciente se diera dicha afectación extraordinaria del SNC, concluyendo el análisis con un resultado negativo.

- Ataxia espinocerebelosa 17 (SCA17): en este caso, los pacientes con sospecha de padecer alguno de los tipos de ataxia espinocerebelosa se estudiaron de forma conjunta mediante paneles de expansiones por lo que, en el análisis descriptivo realizado en este proyecto, contabilizamos como resultado positivo únicamente aquellos correspondientes a la ataxia espinocerebelosa 17 por ser la única SCA que cursa con demencia. De esta forma, de los 18 casos estudiados, únicamente 2 de ellos (11,11%) presentaron un resultado diagnóstico de SCA17 con un número de repeticiones superior a 42, mientras que los 16 casos restantes (88,89%) fueron negativos con números de repeticiones inferiores.
- Epilepsia: el estudio genético de las epilepsias abarca un conjunto de enfermedades de las cuales, alguna de ellas puede cursar con demencia, motivo por el cual en nuestra base de datos son incluidas todas aquellas peticiones de estudios genéticos realizados en casos índice. De esta forma, contamos con 24 solicitudes estudiadas mediante paneles de genes, de las cuales únicamente una (4,17%) presentó un hallazgo patogénico en el gen NHLRC1, compatible con la enfermedad de Lafora, que puede presentar entre su clínica demencia. Seis de los casos restantes (25%) correspondieron a variables de significado incierto en los genes CLN1 o PPT1, asociados a neurodegeneración; en SCN1A, gen relacionado con la enfermedad de Dravet, encefalopatía epiléptica muy severa que cursa con deterioro cognitivo precoz; y en MFSD8, relacionada con la lipofuscinosis neuronal ceroida, siendo una de sus posibles manifestaciones la demencia. Por último, en los 17 casos restantes (70,83%) no se obtuvieron hallazgos patológicos.
- Parkinsonismo: a pesar de que en nuestra base de datos únicamente contamos con un estudio genético mediante exoma dirigido por sospecha de parkinsonismo que resultó ser negativo, incluimos esta entidad debido a su posibilidad de cursar con demencia.

Por último, en cuanto al análisis del rendimiento global de las técnicas empleadas para el diagnóstico de las demencias de base monogénica, entre las que no incluimos la EA debido a su genética poligénica y el carácter de indicadores de riesgo de los alelos ApoE estudiados, observamos un total de 119 casos analizados de los cuales 20 (16,81%) resultaron positivos.

Discusión

La enfermedad de Alzheimer es la entidad que ha tomado una mayor relevancia en este estudio debido al mayor volumen de casos recogidos en nuestra base de datos.

Cabe destacar el reciente aumento de solicitudes para el estudio genotípico de ApoE en aquellos pacientes con enfermedad de Alzheimer debido a la recomendación realizada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) a la Comisión Europea acerca de la autorización de comercialización de Leqembi (Lecanemab). Este es un nuevo fármaco cuya composición consta de anticuerpos IgG1 recombinantes humanizados dirigidos contra beta-amiloide, fundamental en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, de forma que en pacientes en etapas tempranas con deterioro cognitivo leve puede retrasar la progresión de los síntomas de déficit cognitivo y funcionales. El motivo de que la comercialización de esta nueva molécula haya incrementado el análisis molecular de ApoE radica en la restricción existente de la indicación de tratamiento a aquellos pacientes que no sean portadores o sean portadores heterocigotos de ApoE4, debido a que este alelo en homocigosis incrementa el riesgo de reacciones adversas del fármaco, definidas como anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (ARIA), distinguiendo la forma de edema cerebral (ARIA-E) y la forma hemorrágica (ARIA-H). Por este motivo, además debe realizarse una monitorización mediante la realización de resonancias magnéticas de control antes del inicio del tratamiento, así como durante el mismo antes de la 5ª, 7ª y 14ª dosis, añadiendo controles extras ante el desarrollo de síntomas compatibles con ARIA, como pueden ser el dolor de cabeza, confusión, cambios visuales, mareos, náuseas o problemas para caminar. (1,2)

De esta forma, gracias al volumen de casos recogidos en nuestra base de datos, hemos podido objetivar de forma descriptiva la prevalencia tanto de la confirmación del padecimiento de la EA como de la presentación de los distintos genotipos ApoE en la población estudiada. Así, nuestros resultados muestran una prevalencia de EA confirmada del 29% dentro de una población con clínica sugerente de demencia, en comparación a los resultados descritos por el Dr. Tola en su artículo "Prevalence of Dementia and Subtypes in Valladolid, Northwestern Spain: The DEMINVALL Study" (3) en los que se describen 143 casos de EA entre los 184 pacientes con demencia estudiados, es decir, una prevalencia del 77,78%. Por otra parte, en otros artículos referentes a estudios acerca de la prevalencia de los distintos tipos de demencia en población española (4) se observa una cifra del 71,43% (35 casos de EA frente a 49 de demencia) semejante a la descrita por el Dr. Tola, siendo superior al 53,7% descrito en poblaciones europeas de forma estandarizada por edad (5).

Además, en relación a la bibliografía publicada por la Asociación Colombiana de Psiquiatría para la población general de Medellín en 2010 (6) podemos determinar una prevalencia genotípica en nuestra muestra (tabla 1) del 5,76% para apoE3/E2, en comparación con el 6,8% (3,9%-11,8%) de la población colombiana, siendo valores concordantes; un 64,92% para apoE3/E3 en comparación con un 85% (78,7%-89,7%) colombiano, siendo inferior en nuestra población; un 1,05% para apoE4/E2 en comparación con un 0,6% (0,2%-1,7%), siendo valores similares; un 24,09% para apoE4/E3, en comparación con un 7,2% (4,9%-10,4%) y un 3,66% para apoE4/E4 en comparación con un 0,3% (1,1%-1,0%) en la población colombiana, siendo ambos valores superiores en nuestra base de datos, probablemente a causa de la mayor asociación de dichos genotipos con la EA y la composición de nuestra población a estudio por casos sospechosos del padecimiento de la enfermedad.

Por otro lado, empleando de forma analítica dichas prevalencias tanto genotípicas como alélicas de ApoE, además de la confirmación o descarte de la EA para cada paciente, ha sido posible la determinación de las Odds Ratio de presentar la EA en función de las características genéticas individuales, así como la existencia o no de una asociación mediante la prueba chi-cuadrado, valorando posteriormente el grado de significación a través del coeficiente V de Cramer. Comenzando con los resultados obtenidos en el análisis de las OR de forma comparativa con los recogidos en el estudio de asociación genética entre ApoE y el riesgo de EA para las diferentes edades, sexo, raza y etnia realizado por Belloy ME, Andrews SJ, Le Guen Y, Cuccaro M, Farrer LA, Napolioni V, et al. (7), determinamos lo siguiente:

- En cuanto a las OR de padecer la EA en función del genotipo presentado (Anexo 1, tabla 2): hemos obtenido una OR 0,220 IC 95% (0,028-1,765) para el genotipo ApoE3/E2, en comparación con las OR 0,53 (0,48-0,59) en población blanca, OR 0,69 (0,56-0,84) en población negra y OR 0,89 (0,71-1,1) en población hispánica descritas en la bibliografía; una OR 0,320 IC 95% (0,166-0,616) para ApoE3/E3, en comparación con una OR no valorable de 1 obtenida en la bibliografía para todas las razas; una OR no valorable para ApoE4/E2 debido a la ausencia de casos diagnosticados de EA con este genotipo en nuestra muestra, en comparación con una OR de 2,23 (1,90-2,62) en población blanca, una OR 1,63 (1,24-2,13) en población negra y una OR 1,11 (0,72-1,72) en población hispánica descritas en la bibliografía; una OR 3,313 IC 95% (1,645-6,672) para ApoE4/E3, en comparación con una OR 3,46 (3,27-3,65) en población blanca, una OR 2,18 (1,90-2,49) en población negra y una OR 1,90 (1,65-2,18) en población hispánica; y, por último, una OR 6,300 IC 95% (1,183-33-542) para ApoE4/E4, en

comparación con las OR 13,04 (11,31-15,04) en población blanca, OR 6,49 (5,07-8,31) en población negra y OR 3,62 (2,56-5,11) en población hispánica recogidas en la bibliografía. De esta forma, observamos la concordancia existente entre los datos valorables obtenidos en este proyecto y los encontrados de manera bibliográfica, observando en ambos estudios una $OR > 1$ para los genotipos ApoE4/E3 y ApoE4/E4, considerándolos de esta forma factores de riesgo cuya asociación con la EA es posteriormente analizada mediante la prueba chi-cuadrado.

- En relación a las OR de padecer la EA según el alelo portado (Anexo 1, tabla 3), determinamos: una OR 0,187 IC 95% (0,024-1,459) para el alelo E2, no siendo valorable debido a la inclusión del valor 1 en el rango determinado por el IC 95%, en comparación con una OR 0,55 (0,50-0,60) en población blanca, una OR 0,72 (0,60-0,86) en población negra y una OR 0,90 (0,74-1,10) en población hispánica obtenidas en la bibliografía; una OR 0,381 IC 95% (0,225-0,645) para el alelo E3, en comparación con una OR de 1 no valorable en la bibliografía; y, finalmente, una OR 3,369 IC 95% (1,921-5,909) para el alelo E4, similar a la recogida en la bibliografía con una OR 3,48 (3,32-3,64) en población blanca, OR 2,39 (2,16-2,65) en población negra y OR 1,90 (1,70-2,13) en población hispánica. De esta manera, de forma concordante con los datos bibliográficos, definimos a partir de nuestra casuística el alelo apoE4 como factor de riesgo para la EA.

Por otro lado, a pesar de que no ha sido posible el hallazgo bibliográfico de estudios acerca de la asociación alélica o genotípica de ApoE con el padecimiento de la EA realizados mediante la prueba chi-cuadrado, los resultados de nuestro proyecto reflejan gracias a una chi-cuadrado de 22,817 > al valor crítico 9,488, con un nivel de asociación $p < 0,05$, la existencia estadísticamente significativa con valores de coeficiente V de Cramer $> 0,3$ de la asociación del padecimiento de la enfermedad en función del genotipo presentado (E3/E2, E3/3, E4/2, E4/3 y E4/4) (Anexo 2, tabla 4). Ampliando este hallazgo, también hemos observado resultados estadísticamente significativos para la asociación entre la EA respecto al número de alelos ApoE4 (no E4, E4 heterocigoto y E4 homocigoto) (Anexo 2, tabla 6), con una chi-cuadrado de 19,794 > al valor crítico 5,991 y una V de Cramer de 0,323 > 0,3; así como la asociación entre la EA con el carácter de portador de ApoE4 o no portador (Anexo 2, tabla 7), con una chi-cuadrado de 18,152 > al valor crítico 3,841 y una V de Cramer de 0,309 > 0,3. De esta forma, completamos los resultados obtenidos a partir del estudio de la OR, concluyendo con la confirmación de la existencia de una asociación entre el alelo E4, considerado como factor de riesgo con una $OR > 1$, y el padecimiento de la EA.

Continuando con el resto de patologías estudiadas en este proyecto, caracterizadas por ser demencias de base genética monogénica, hemos podido determinar una prevalencia del 16,81% de casos confirmados entre todos aquellos pacientes a los que se les realizó un abordaje molecular como consecuencia de la sospecha clínica de padecer como caso índice cada enfermedad concreta. De esta forma:

- Para los pacientes sospechosos de presentar la enfermedad de Huntington, enfermedad con una prevalencia poblacional descrita en la bibliografía de 1-9/100000 (8), hemos observado la confirmación del diagnóstico en el 43,48% de los casos estudiados y la existencia de un alelo de penetrancia variable en el 8,69% de los casos.
- La enfermedad de Creutzfeldt-Jakobs genética o hereditaria, con una prevalencia poblacional de <1/1.000.000 (9), fue hallada en un 20% de los casos de nuestra muestra.
- En el caso de la demencia fronto-temporal, enfermedad con una prevalencia poblacional de 1-9/100.000 (10) que puede aparecer en asociación con la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), obtuvimos la confirmación del diagnóstico en el 11,76% de los casos estudiados. Además, la base de datos recogida reflejó un cambio en el abordaje molecular de esta entidad, ya que previamente al año 2018 se enfocaba en el análisis de paneles de genes mientras que, posteriormente, se amplió con el análisis de la expansión GGGGCC del gen C9ORF72, método por el cual fueron diagnosticados todos los casos de nuestro estudio, reflejando de esta manera la existencia de una mayor rentabilidad diagnóstica en las técnicas actuales.
- Las entidades CADASIL-CARASIL, con prevalencia poblacional de 1-9/100.000 (11) para la primera y desconocida (12) para la segunda, fueron halladas en el 11,11% de los pacientes sospechosos de su padecimiento.
- En cuanto a las enfermedades mitocondriales y la entidad MELAS, estudiadas de forma conjunta debido a la poca casuística recogida en nuestra base de datos y su similitud tanto genética como patogénica y clínica, no se confirmó el diagnóstico en ninguno de los casos analizados. Además, bibliográficamente la prevalencia poblacional es desconocida para MELAS (13) mientras que, para el resto de enfermedades mitocondriales, debido a su conformación por varias patologías de las cuáles únicamente presentan interés en nuestro trabajo aquellas cuya clínica puede incluir síntomas de demencia, es difícil la determinación de una prevalencia poblacional concreta.

- La leucodistrofia es una entidad que agrupa un conjunto de enfermedades que pueden cursar con clínica de demencia, por este motivo, de forma similar a las enfermedades mitocondriales expuestas previamente, no es posible determinar una prevalencia global de forma bibliográfica. En nuestra base de datos, se recogieron dos tipos de abordaje consistentes en la búsqueda de mutaciones en los genes PEX13 y EIF2B5, hallando únicamente resultados confirmatorios de la enfermedad para el estudio de EIF2B5, que reveló un 40% de casos positivos.
- La ataxia espinocerebelosa 17, única patología dentro de su grupo que cursa con demencia y aparece en la población con una prevalencia $< 1/1.000.000$ (14), fue confirmada en nuestra muestra en un 11,11% de los casos.
- La epilepsia engloba un gran número de enfermedades, pudiendo algunas de ellas cursar con demencia. Debido a esta característica, de igual forma que en las enfermedades mitocondriales y la leucodistrofia, no es posible la determinación a nivel poblacional de la prevalencia del conjunto de enfermedades que la conforman. De esta forma, en nuestro estudio incluimos todos aquellos casos abordados mediante paneles de genes por sospecha de padecer síndromes epilépticos que puedan incluir entre su clínica la demencia, hallando la confirmación diagnóstica en un 4,17%, correspondiente a un caso de la enfermedad de Lafora, presentada a nivel poblacional con una prevalencia de $1-9/1.000.000$ (15). Además, se detectaron variantes de significado incierto en genes asociados a patologías neurodegenerativas o epilepsias severas con deterioro cognitivo precoz en un 25% de los casos.
- Por último, incluimos en nuestra base de datos una serie de patologías que, a pesar de que su clínica más frecuente no incluye el deterioro cognitivo, sí que puede cursar en algunos pacientes con demencia. Estas son las enfermedades por acúmulo de hierro, amiloidosis y parkinsonismo, agrupadas debido a la poca casuística existente en nuestra base de datos y ausencia de hallazgos positivos.

Conclusiones

Han sido realizados un total de 310 estudios moleculares asociados a casos de demencia, siendo mayoritarios los análisis del genotipo ApoE como marcador de susceptibilidad de la enfermedad de Alzheimer y los estudios de Huntington y demencia frontotemporal entre las demencias monogénicas.

El rendimiento diagnóstico de las técnicas moleculares empleadas en el estudio de las demencias de base genética monogénica observado en nuestro proyecto ha sido del

16,81%, siendo máximo para la enfermedad de Huntington con un 43,48% por su alto valor de sospecha clínica.

Debido a la casuística insuficiente no ha sido posible extraer hallazgos relevantes acerca de la comparativa de la rentabilidad diagnóstica de los abordajes moleculares antiguos respecto a los actuales, a excepción de en el estudio de la DFT, dónde sí que hemos podido observar un mayor número de diagnósticos a raíz de la introducción en 2018 del análisis de la expansión de GGGGCC en el gen C9ORF72.

Por último, hemos podido confirmar la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre la presentación del alelo ApoE4 y el padecimiento de la EA, lo que apoya su carácter como factor de riesgo descrito en la bibliografía.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2024 [citado 18 de abril de 2025]. El CHMP recomienda la autorización de Leqembi (lecanemab) con una indicación restringida. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/el-chmp-recomienda-la-autorizacion-de-leqembi-lecanemab-con-una-indicacion-restringida/>
2. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Greenberg S, et al. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023;10(3):362-77.
3. Tola-Arribas MA, Yugueros MI, Garea MJ, Ortega-Valín F, Cerón-Fernández A, Fernández-Malvido B, et al. Prevalence of Dementia and Subtypes in Valladolid, Northwestern Spain: The DEMIN Vall Study. *PLOS ONE.* 17 de octubre de 2013;8(10):e77688.
4. Virués-Ortega J, de Pedro-Cuesta J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F, et al. Prevalence and European comparison of dementia in a ≥75-year-old composite population in Spain. *Acta Neurol Scand.* 2011;123(5):316-24.
5. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology.* 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
6. Arango Viana JC, Valencia AV, Páez AL, Montoya Gómez N, Palacio C, Arbeláez MP, et al. Prevalencia de variantes en el gen de la apolipoproteína E (APOE) en adultos de la población general del área urbana de Medellín (Antioquia). *Rev Colomb Psiquiatr.* abril de 2014;43(2):80-6.
7. Belloy ME, Andrews SJ, Le Guen Y, Cuccaro M, Farrer LA, Napolioni V, et al. APOE Genotype and Alzheimer Disease Risk Across Age, Sex, and Population Ancestry. *JAMA Neurol.* diciembre de 2023;80(12):1284-94.
8. Orphanet: Enfermedad de Huntington [Internet]. [citado 30 de abril de 2025]. Disponible en: <http://www.orpha.net/es/disease/detail/399>

9. Orphanet: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria [Internet]. [citado 30 de abril de 2025]. Disponible en: <http://www.orpha.net/es/disease/detail/282166?mode=name&name=Enfermedad%20de%20Creutzfeldt-Jakob%20hereditaria>
10. Orphanet: Demencia frontotemporal [Internet]. [citado 30 de abril de 2025]. Disponible en: <http://www.orpha.net/es/disease/detail/282?mode=name&name=demencia%20fronto%20temporal>
11. Orphanet: Arteriopatía cerebral autosómica dominante-infartos subcorticales-leucoencefalopatía [Internet]. [citado 1 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/136>
12. Orphanet: Arteriopatía cerebral autosómica recesiva-infarto subcortical-leucoencefalopatía [Internet]. [citado 23 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/199354>
13. Orphanet: MELAS [Internet]. [citado 30 de abril de 2025]. Disponible en: <http://www.orpha.net/es/disease/detail/550?mode=name&name=melas>
14. Orphanet: Ataxia espinocerebelosa tipo 17 [Internet]. [citado 30 de abril de 2025]. Disponible en: <http://www.orpha.net/es/disease/detail/98759?mode=name&name=ataxia%20espinocerebelosa%2017>
15. Orphanet: Enfermedad de Lafora [Internet]. [citado 30 de abril de 2025]. Disponible en: <http://www.orpha.net/es/disease/detail/501?mode=name&name=lafora>

ANEXO 1 – Análisis estadístico: OR

	EA	No EA
E3/E2	1	10
No E3/E2	54	119

OR 0,220
IC 95% 0,028 1,765

	EA	No EA
E4/E2	0	2
No E4/E2	55	126

	EA	No EA
E3/E3	26	98
No E3/E3	29	35

OR 0,320
IC 95% 0,166 0,616

	EA	No EA
E4/E3	23	23
No E4/E3	32	106

OR 3,313
IC 95% 1,645 6,672

	EA	No EA
E4/E4	5	2
No E4/E4	50	126

OR 6,300
IC 95% 1,183 33,542

Tabla 2. Análisis estadístico: OR de padecer EA en función del genotipo ApoE

	EA	No EA
E2	1	12
No E2	109	245

OR 0,187
IC 95% 0,024 1,459

	EA	No EA
E3	76	229
No E3	34	39

OR 0,381
IC 95% 0,225 0,645

	EA	No EA
E4	33	29
No E4	77	228

OR 3,369
IC 95% 1,921 5,909

Tabla 3. Análisis estadístico: OR de padecer EA en función del alelo ApoE

ANEXO 2 – Análisis estadístico: Chi-cuadrado

Ho: No existe asociación entre EA y genotipo

H1: Existe asociación entre EA y genotipo

FRECUENCIA OBSERVADA	E3/E2	E3/E3	E4/E2	E4/E3	E4/E4	TOTAL
EA	1	26	0	23	5	55
NO EA	10	98	2	23	2	135
TOTAL	11	124	2	46	7	190

FRECUENCIAS PORCENTUALES	E3/E2	E3/E3	E4/E2	E4/E3	E4/E4	TOTAL
EA	9%	21%	0%	50%	71%	29%
NO EA	91%	79%	100%	50%	29%	71%
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%	100%

FRECUENCIAS ESPERADAS	E3/E2	E3/E3	E4/E2	E4/E3	E4/E4	TOTAL
EA	3,184	35,895	0,579	13,316	2,026	55
NO EA	7,816	88,105	1,421	32,684	4,974	44
TOTAL	2	57	1	34	5	99

TOTAL = CHI-CUADRADO	E3/E2	E3/E3	E4/E2	E4/E3	E4/E4	TOTAL
EA	1,498	2,728	0,579	7,043	4,364	
NO EA	0,610	1,111	0,236	2,869	1,778	
TOTAL						22,817

CHI CUADRADO 22,817

Chi cuadrado > valor crítico = no se acepta la hipótesis nula, existe asociación entre tener EA y el genotipo presentado

GRADOS LIBERTAD 4

ALFA 0,05

VALOR CRITICO 9,488

COEFICIENTE V DE CRAMER:

0,480 > 0,3 : la asociación es aceptable

Tabla 4. Análisis estadístico chi-cuadrado: asociación de padecer EA en función del genotipo presentado

Ho: No existe asociación entre EA y el alelo
H1: Existe asociación entre EA y el alelo

FRECUENCIA OBSERVADA	ApoE2	ApoE3	ApoE4	TOTAL
EA	1	76	33	110
NO EA	12	229	29	270
TOTAL	13	305	62	380

FRECUENCIAS PORCENTUALES	ApoE2	ApoE3	ApoE4	TOTAL
EA	8%	25%	53%	29%
NO EA	92%	75%	47%	71%
TOTAL	100%	100%	100%	100%

FRECUENCIAS ESPERADAS	ApoE2	ApoE3	ApoE4	TOTAL
EA	3,763	88,289	17,947	110
NO EA	9,237	216,711	44,053	270
TOTAL	13	305	62	380

TOTAL = CHI-CUADRADO	ApoE2	ApoE3	ApoE4	TOTAL
EA	2,029	1,711	12,625	
NO EA	0,827	0,697	5,143	
TOTAL				23,031

CHI CUADRADO 23,031

GRADOS
LIBERTAD 2

ALFA 0,05

VALOR CRITICO 5,991

Chi cuadrado > valor crítico = no se acepta la hipótesis nula, existe asociación entre tener EA y el alelo presentado

COEFICIENTE V DE CRAMER:
 $0,246 < 0,3$: la asociación no es aceptable

Tabla 5. Análisis estadístico chi-cuadrado: asociación de padecer EA en función del alelo presentado

Ho: No existe asociación entre EA y el número de alelos ApoE4

H1: Existe asociación entre EA y el número de alelos ApoE4

FRECUENCIA OBSERVADA	No ApoE4	E4 heterocigoto	E4 homocigoto	TOTAL
EA	27	23	5	55
NO EA	108	25	2	135
TOTAL	135	48	7	190

FRECUENCIAS PORCENTUALES	No ApoE4	E4 heterocigoto	E4 homocigoto	TOTAL
EA	20%	48%	71%	29%
NO EA	80%	52%	29%	71%
TOTAL	100%	100%	100%	100%

FRECUENCIAS ESPERADAS	No ApoE4	E4 heterocigoto	E4 homocigoto	TOTAL
EA	39,079	13,895	2,026	55
NO EA	95,921	34,105	4,974	135
TOTAL	135	48	7	190

TOTAL = CHI-CUADRADO	No ApoE4	E4 heterocigoto	E4 homocigoto	TOTAL
EA	3,733	5,967	4,364	
NO EA	1,521	2,431	1,778	
TOTAL				19,794

CHI CUADRADO 19,794

GRADOS
LIBERTAD 2

ALFA 0,05

VALOR CRITICO 5,991

Chi cuadrado > valor crítico = no se acepta la hipótesis nula, existe asociación entre tener EA y el alelo presentado

COEFICIENTE V DE CRAMER:
0,323 > 0,3 : la asociación es aceptable

Tabla 6. Análisis estadístico chi-cuadrado: asociación de padecer EA en función del número de alelos ApoE4 presentados

Ho: No existe asociación entre EA y el carácter de portador de ApoE4
H1: Existe asociación entre EA y el carácter de portador de ApoE4

FRECUENCIA OBSERVADA	ApoE4	No ApoE4	TOTAL
EA	28	27	55
NO EA	27	108	135
TOTAL	55	135	190

FRECUENCIAS PORCENTUALES	ApoE4	No ApoE4	TOTAL
EA	51%	20%	29%
NO EA	49%	80%	71%
TOTAL	100%	100%	100%

FRECUENCIAS ESPERADAS	ApoE4	No ApoE4	TOTAL
EA	15,921	39,079	55
NO EA	39,079	95,921	135
TOTAL	55	135	190

TOTAL = CHI-CUADRADO	ApoE4	No ApoE4	TOTAL
EA	9,164	3,733	
NO EA	3,733	1,521	
TOTAL			18,152

CHI CUADRADO 18,152

GRADOS LIBERTAD 1

ALFA 0,05

VALOR CRITICO 3,841

Chi cuadrado > valor crítico = no se acepta la hipótesis nula, existe asociación entre tener EA y el alelo presentado

COEFICIENTE V DE CRAMER:
0,309 > 0,3 : la asociación es aceptable

Tabla 7. Análisis estadístico chi-cuadrado: asociación de padecer EA en función del carácter de portador de ApoE4

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LAS DEMENCIAS.

RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DE DISTINTOS ABORDAJES MOLECULARES.

Autora: Miriam González López
Tutor: José Antonio Garrote Adrados

Universidad de Valladolid. Facultad de Medicina. Grado en Medicina. Curso 2024-2025



INTRODUCCIÓN

La demencia se define como el deterioro de más de un dominio cognitivo, suponiendo una disminución del rendimiento previo y una pérdida de autonomía. La mayoría son esporádicas, sin embargo, se han descrito numerosas enfermedades de base genética. En los últimos años ha habido un gran avance y desarrollo de las técnicas de estudio genético, lo que ha facilitado su diagnóstico y ha permitido la descripción de nuevas variantes patogénicas.

OBJETIVOS

Evaluar el uso de las distintas técnicas moleculares en el diagnóstico de las demencias y, más concretamente, determinar el rendimiento diagnóstico de las mismas para las demencias de base genética monogénica, así como comparar la rentabilidad diagnóstica de los abordajes antiguos frente a los actuales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo, descriptivo y analítico (OR y chi-cuadrado) a partir de una base de datos que incluye todos los análisis moleculares llevados a cabo para el estudio de casos índice sospechosos de padecer una demencia en el Área de Valladolid entre 2012 y 2024.

RESULTADOS

	POSITIVOS	NEGATIVOS
Enfermedad de Huntington	10 (43,48%)	13 (56,52%)
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakobs	1 (20%)	4 (80%)
Demencia frontotemporal	2 (11,76%) **	15 (88,24%)
CADASIL-CARASIL	2 (11,11%)	16 (88,88%)
Ataxia espinocerebelosa 17	2 (11,11%)	16 (88,88%)
Enfermedades mitocondriales + MELAS	0 (0%)	6 (100%)
Enfermedades por acúmulo de hierro	0 (0%)	1 (100%)
Leucodistrofia	2 (40%)	3 (60%)
Amiloidosis	0 (0%)	1 (100%)
Epilepsia (asociado a demencia)	1 (4,17%)	23 (95,83%)
Parkinsonismo	0 (0%)	1 (100%)
Total = 119 casos	20 (16,81%)	99 (83,19%)

** Ambos en el estudio de la expansión GGGGCC del gen C9ORF72 introducido a partir de 2018

Resultados de los análisis moleculares empleados en el estudio de las demencias de base genética monogénica en el Área de Valladolid entre 2012 y 2024, incluyendo sus prevalencias.

	EA	No EA
E3/E2	1	10
No E3/E2	54	119
OR	0,220	
IC 95%	0,028	1,765

	EA	No EA
E4/E2	0	2
No E4/E2	55	126
OR		
IC 95%		

	EA	No EA
E4/E4	5	2
No E4/E4	50	126
OR	6,300	
IC 95%	1,183	33,542

Análisis estadístico: OR de padecer EA en función del genotipo ApoE

	EA	No EA
E2	1	12
No E2	109	245
OR	0,187	
IC 95%	0,024	1,459

	EA	No EA
E3	76	229
No E3	34	39
OR	0,381	
IC 95%	0,225	0,645

	EA	No EA
E4	33	29
No E4	77	228
OR	3,369	
IC 95%	1,921	5,909

CONCLUSIONES

- Han sido realizados un total de 310 estudios moleculares asociados a casos de demencia, siendo mayoritarios los análisis del genotipo ApoE como marcador de susceptibilidad de la enfermedad de Alzheimer y los estudios de Huntington y demencia frontotemporal entre las demencias monogénicas.
- El rendimiento diagnóstico observado en el estudio de las demencias monogénicas ha sido del 16,81%, siendo máximo para las técnicas empleadas en la enfermedad de Huntington con un 43,48% por su alto valor de sospecha clínica.
- Debido a la casuística insuficiente, únicamente se ha podido observar una mayor rentabilidad diagnóstica en los abordajes actuales respecto a los antiguos en la demencia frontotemporal.
- Hemos confirmado la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre el alelo ApoE4 y la enfermedad de Alzheimer, siendo un factor de riesgo descrito en la bibliografía.
- Se está dando un aumento de solicitudes de análisis del alelo ApoE debido a la contraindicación del uso del nuevo fármaco Lecanemab en homocigotos ApoE4/E4.

En agradecimiento a los servicios de Análisis Clínicos y Neurología del HURH y, en especial, al Dr. Tola por su colaboración.

BIBLIOGRAFÍA

