



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

**Utilidad diagnóstica del examen molecular  
de los genes PPA, PSEN-1 y PSEN-2 en  
Enfermedad de Alzheimer de inicio  
temprano**

**Reporte N° 143**

**Diciembre de 2014**

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

### **Autores**

Laura Catalina Prieto Pinto. Médica, Especialista en Epidemiología General. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV). Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd(c) en Ingeniería-Industria y Organizaciones. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Francisco Lopera Restrepo. Médico, Especialista en Neurología Clínica, Especialista en Neuropediatria y Neuropsicología. Asociación Colombiana de Neurología.

Heidi Eliana Mateus Arbeláez. Médico, Magister en Genética Humana. Asociación Colombiana de Genética Humana.

Diana Lucía Matallana, Centro de Memoria y Cognición INTELLECTUS – Hospital Universitario San Ignacio.

### **Agradecimientos**

Los autores expresan sus agradecimientos a Susan Moncayo y Edelberto Gómez por sus comentarios al documento.

### **Revisión por pares**

Esperanza Peña Torres. Enfermera, MSc en Administración en Salud, MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

## **Entidad que solicita la evaluación de tecnología**

Esta evaluación de tecnología se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

## **Fuentes de financiación**

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

## **Conflictos de interés**

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

## **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

## **Derechos de autor**

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

## **Citación**

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Prieto L, Vanegas E, Lopera F, Mateus H, Matallana D. Utilidad diagnóstica del examen molecular de los genes PPA, PSEN-1 y PSEN-2 en Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano. Reporte N° 143. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

## **Correspondencia**

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS  
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201  
Bogotá, D.C., Colombia.  
[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)  
[subdireccion.etes@iets.org.co](mailto:subdireccion.etes@iets.org.co)

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

## Contenido

1. Condición de salud y tecnologías de interés .....	9
1.1 Condición de salud de interés.....	9
1.2 Tecnologías en salud de interés .....	10
2. Pregunta de evaluación.....	10
2.1. Formulación de las preguntas de evaluación .....	10
2.2 Refinamiento de la pregunta de evaluación .....	11
2.3 Clasificación de la importancia de los desenlaces .....	12
3. Metodología.....	13
3.1 Criterios de elegibilidad.....	14
3.2 Tamización de referencias y selección de estudios.....	16
3.3 Evaluación de la calidad de la evidencia .....	17
3.4 Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	17
4 Resultados.....	17
4.1 Búsqueda de evidencia .....	17
4.2 Tamización de referencias y selección de estudios.....	17
4.3 Calidad de la evidencia .....	17
4.4 Síntesis de la evidencia .....	18
4.5. Descripción de los estudios.....	18
5 Discusión.....	22
6 Conclusiones .....	23
Referencias bibliográficas.....	24
Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas. ....	26
Anexo 2. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda <i>de novo</i> ).....	30
Anexo 3. Listado de estudios incluidos en la evaluación. ....	31
Anexo 4. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión .....	32

## Abreviaturas y siglas

<b>AD</b>	Autosómico dominante
<b>EA</b>	Enfermedad de Alzheimer
<b>EAF</b>	Enfermedad de Alzheimer familiar
<b>EAIT</b>	Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano
<b>EPIS</b>	Edad promedio de inicio de síntomas
<b>IETS</b>	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
<b>INVIMA</b>	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
<b>MeSH</b>	Medical Subject Headings
<b>POS</b>	Plan Obligatorio de Salud
<b>PPA</b>	Proteína precursora de amiloide
<b>PSEN-1</b>	Presenilina 1
<b>PSEN-2</b>	Presenilina 2

## Resumen ejecutivo

**Introducción:** la enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa de evolución progresiva que representa el tipo más común de demencia. El riesgo de presentar enfermedad de Alzheimer familiar (EAF) puede aumentar 2 a 4 veces entre los individuos que tienen un familiar de primer grado con la enfermedad, para la cual se han identificado mutaciones en tres genes, definidas como causales (PSEN-1, PSEN-2 y APP).

**Objetivo:** evaluar la utilidad del estudio molecular de los genes PSEN-1, PPA, PSEN-2 (cromosomas 14, 21 y 1) en el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (EAIT).

**Metodología:** se realizó una búsqueda de evidencia en las bases de datos: MEDLINE, EMBASE, la Librería Cochrane y LILACS. Dos evaluadores de manera independiente, tamizaron las referencias obtenidas, resolviendo las discrepancias por consenso. Se identificaron únicamente estudios descriptivos, a partir de los cuales se basan los resultados del presente informe.

**Resultados:** se identificaron 5 estudios descriptivos. Los estudios confirman la identificación de los 3 genes determinantes en la aparición de la enfermedad de EAIT; las mutaciones más frecuentemente identificadas son las pertenecientes al gen PSEN-1.

**Conclusiones:** el estudio molecular de los genes PSEN-1, PSEN-2 y PPA en pacientes con demencia de inicio temprano (< de 65 años) e historia familiar de demencia, se considera el patrón de oro para el diagnóstico de EAIT de transmisión autosómico dominante.

## Introducción

El Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco del Art. 6, Ley 1392 de 2010, que establece el deber de garantizar el acceso a tecnologías diagnósticas de enfermedades huérfanas, realizó un proceso metodológico extraordinario de actualización del Plan Obligatorio de Salud (POS), con el fin de dar cumplimiento al mismo, en concordancia con el Programa de Corto y Mediano Plazo de la Mesa de Enfermedades Huérfanas que lidera el mismo Ministerio de Salud y Protección Social. Como resultado de este proceso, se seleccionaron un conjunto de tecnologías para realizar la evaluación de su utilidad diagnóstica, dentro de las que se encuentra el estudio molecular de los genes PSEN-1, PSEN-2 y PPA para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer de inicio temprano.

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa de evolución progresiva y representa el tipo más común de demencia, caracterizada por pérdida de la memoria y posteriormente, compromiso en el lenguaje, habilidades visoespaciales, capacidades constructivas y actividades motoras. En las familias con el patrón de herencia autosómico dominante, el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer familiar (EAF) es del 50%. Actualmente se puede realizar la confirmación del diagnóstico en pacientes con demencia de inicio temprano con perfil clínico de EAF y detección de mutaciones en los genes PPA, PSEN-1 o PSEN-2.

Esta evaluación de tecnología tiene como objetivo evaluar la utilidad del estudio molecular de los genes PS-1, PPA, PS-2 en el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión en el Plan Obligatorio de Salud de nuevas tecnologías para el diagnóstico de enfermedades huérfanas para el año 2015.



## 1. Condición de salud y tecnologías de interés

### 1.1 Condición de salud de interés

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa de evolución progresiva y representa el tipo más común de demencia. Se caracteriza por pérdida de la memoria, la cual se manifiesta inicialmente con una mayor dificultad para el registro de nueva información. Posteriormente, se afectan aspectos del lenguaje, habilidades visoespaciales, capacidades constructivas y actividades motoras (1).

Se estima una prevalencia global de 35 millones de personas. Afecta aproximadamente a 5 millones de norteamericanos y causa más de 100.000 muertes al año. Se ha estimado que en el 2020, 14 millones de estadounidenses se verán afectados por la enfermedad (1). Según el Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO el total de casos registrados en Colombia con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (EAIT), durante los años 2009 y 2013 fue de 1,868, con un promedio de 373 casos por año.

El riesgo de presentar enfermedad de Alzheimer familiar (EAF) puede aumentar 2 a 4 veces entre los individuos que tienen un familiar de primer grado con la enfermedad. En las familias con el patrón de herencia autosómico dominante, el riesgo de desarrollar EAF es del 50%. Para la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (EAIT) se han identificado mutaciones en tres genes, identificadas como causales.

1. Gen presenilina 1 (PS-1) ubicado en el cromosoma 14, en el que se ha identificado el mayor número de mutaciones relacionadas con la EAF de inicio entre los 29 y 62 años.
2. Gen de la proteína precursora de amiloide (PPA), ubicado en el cromosoma 21.
3. Gen presenilina 2 (PS-2), ubicado en el cromosoma 1.

El diagnóstico de EA se realiza mediante la identificación de criterios clínicos e imagenológicos. La EA de transmisión AD, la cual representa el 5% de los casos, se presenta de manera casi exclusiva en familias con EAIT; las familias con EA autosómico dominante (AD) se caracterizan por el desarrollo de la enfermedad en por lo menos tres individuos en dos o más generaciones, con dos de ellos en primer grado de consanguinidad (2); actualmente se puede realizar la confirmación del diagnóstico en pacientes con demencia de inicio temprano con perfil clínico de EAF y detección de mutaciones en los genes PPA, PS-1 o PS-2.

La variabilidad en la presentación clínica genera retos en el tratamiento de la enfermedad instaurada; sin embargo, las recomendaciones actuales en el momento del diagnóstico hacen referencia inicialmente a brindar información de alta calidad acerca de la enfermedad

y su curso clínico tanto al paciente como a sus cuidadores, el manejo adecuado de las comorbilidades, así como terapia cognitiva, terapia ocupacional, psicoterapia y terapia de lenguaje (3). Dentro del tratamiento farmacológico se recomienda el uso de los inhibidores de la colinesterasa (donepezilo, rivastigmina y galantamina) o memantina como tratamiento específico de la EA de moderada a grave en monoterapia o en combinación con inhibidores de la colinesterasa (4).

## 1.2 Tecnologías en salud de interés

La determinación de los genes PPA, PS-1 y PS-2 para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano se realiza mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la secuenciación. La PCR tiene como objetivo obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN particular, buscando amplificar dicho fragmento; posteriormente se realiza la secuenciación; para estos análisis, se realiza la extracción de ADN y la amplificación por PCR de cada uno de los exones de los genes, así como de las uniones intron-exon; finalmente se lleva a cabo la secuenciación de estos fragmentos por el método de Sanger.

## 2. Pregunta de evaluación

### 2.1. Formulación de las preguntas de evaluación

Las preguntas de evaluación se plantearon mediante la estructura PICO (5):

- P: población
- I: tecnologías de interés
- C: comparadores
- O: desenlaces (del inglés outcomes)

Para la formulación preliminar de la pregunta de evaluación, se siguieron los siguientes pasos:

1. Se verificó que a la fecha, la tecnología de interés no estuviera incluida en el Plan Obligatorio de Salud. La consulta se realizó a través de la herramienta POS Pópuli, en el enlace: <http://pospopuli.minsalud.gov.co/pospopuli/Inicio20.aspx>
2. Se delimitó la población y los comparadores a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica. Se consultaron las siguientes fuentes:
  - National Guideline Clearinghouse (NGC)  
<http://www.guideline.gov/index.aspx>

- Guidelines International Network (GIN)  
<http://www.g-i-n.net/gin>
- National Institute for Health and Care Excellence  
<http://www.nice.org.uk/>
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)  
<http://www.health.govt.nz/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)  
<http://www.sign.ac.uk/index.html>
- Ministerio de Salud y Protección Social - IETS  
<http://www.iets.org.co/>
- GuíaSalud  
<http://portal.guiasalud.es/web/guest/home>
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)  
<http://www.cenetec.salud.gob.mx/>

## 2.2 Refinamiento de la pregunta de evaluación

Los aspectos a tratar por la presente evaluación estarán en el marco de la siguiente pregunta, la cual fue validada mediante consulta con actores clave incluyendo médicos neurólogos, genetistas, especialistas en neurosicología y representantes de pacientes; fue publicada en la página web del IETS para comentarios, y después de 5 días hábiles, no se recibieron comentarios de ajustes, por lo cual se procedió a su publicación como pregunta definitiva de evaluación (6).

En pacientes con demencia de inicio temprano, ¿cuál es la utilidad del estudio molecular de los genes PSEN-1, PPA, PSEN-2 para la confirmación diagnóstica de enfermedad de Alzheimer de transmisión autosómico dominante y la correlación genotipo-fenotipo de la enfermedad?

**Cuadro 1.** Pregunta de evaluación en estructura PICOT.

P	Población: la población elegible para el uso de la tecnología.	Pacientes con diagnóstico de demencia de inicio temprano.
I	Intervención: la tecnología en salud de interés.	Examen molecular de los genes PPA, PSEN-1 y PSEN-2.
C	Comparación: otras tecnologías disponibles para la condición en salud de interés.	No aplica
O	Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i> ): las consecuencias en salud (beneficios y daños) que se desean examinar del uso de las tecnologías.	- Confirmación diagnóstica de enfermedad de Alzheimer de transmisión autosómico dominante. - Correlación genotipo-fenotipo de la enfermedad
T	Tiempo	No aplica

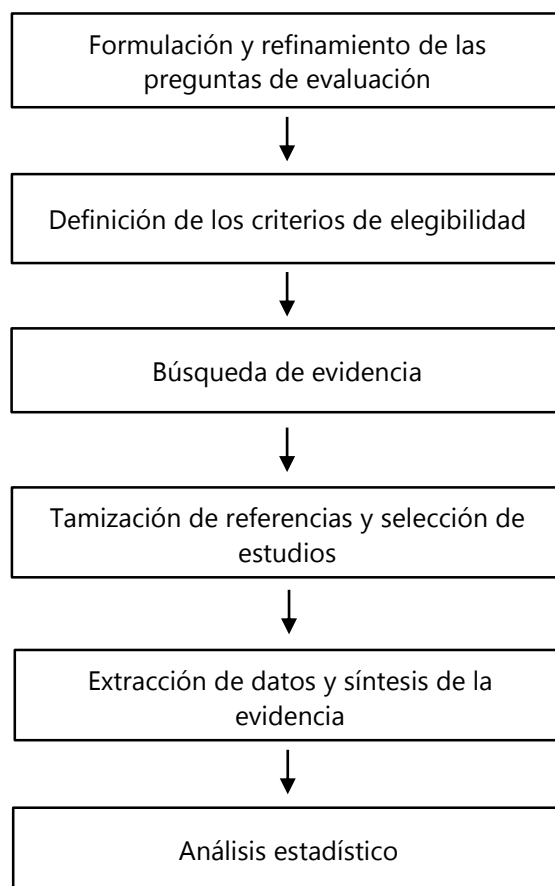
Se consideró plantear la pregunta de evaluación sin un comparador válido en atención a que la tecnología de se considera el patrón de oro para el diagnóstico de EA de transmisión AD. Por lo tanto, se orientó el alcance de la evaluación como la utilidad que tiene el examen molecular de los genes PPA, PSEN-1 y PSEN-2 para confirmar el diagnóstico de EA de transmisión AD. Se definió para esta evaluación, que el criterio de utilidad intenta informar de manera aproximada sobre la capacidad de la prueba para clasificar a las personas según la presencia o ausencia de la enfermedad (validez diagnóstica).

### 2.3 Clasificación de la importancia de los desenlaces

La evaluación se enfocó en el desenlace confirmación diagnóstica de enfermedad de Alzheimer de transmisión autosómico dominante y correlación genotipo-fenotipo de la enfermedad, que a juicio de los expertos clínicos del grupo desarrollador son los más relevantes.

### 3. Metodología

A continuación se resumen los pasos de la evaluación:



La evaluación se realizó de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. Este protocolo se publicó en la página web del IETS, según la metodología propuesta en el “Manual de procesos participativos” del IETS (7).

La metodología seguida para este reporte de evaluación tecnológica se basa en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” del IETS (8).

### 3.1 Criterios de elegibilidad

#### 3.1.1 Criterios de inclusión

##### Población

Pacientes con diagnóstico de demencia de inicio temprano.

##### Subgrupos

No aplica.

##### Tecnología de interés

Examen molecular de los genes PPA, PS-1 y PS-2 (cromosomas 21, 14 y 1).

##### Comparadores

No aplica.

##### Desenlaces

- Confirmación diagnóstica de enfermedad de Alzheimer de transmisión autosómico dominante.
- Correlación genotipo-fenotipo de la enfermedad

##### Tiempo

No aplica.

##### Estudios

Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados.

Idioma de publicación: inglés o español.

Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

Fecha de publicación: revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.  
Estudios primarios: sin restricción.

Estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

Diseño: se priorizó la selección de revisiones sistemáticas considerando que actualmente este tipo de estudios aporta información clave para la toma de decisiones en salud. Sus resultados dan cuenta de los efectos (beneficios y daños) de las intervenciones en una población. En caso de no identificar evidencia proveniente de estas dos fuentes, se acude de forma secuencial (condicional a la disponibilidad de información) a ensayos clínicos, revisiones sistemáticas de estudios observacionales y estudios de cohortes analíticas.

- Estudios primarios de validez diagnóstica : su inclusión fue considerada debido a la ausencia de revisiones panorámicas o revisiones sistemáticas que cumplieran los criterios anteriormente descritos.
- Estudios de cohorte : su inclusión fue considerada debido a la ausencia de estudios primarios de validez diagnóstica.
- Series de casos : su inclusión estuvo limitada a la ausencia de estudios de cohorte.

### 3.1.2 Criterios de exclusion

Ninguno.

### 3.1.3 Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane.

### 3.1.4 Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE (plataforma Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

Se buscaron estudios realizados en Colombia a través del motor de búsqueda Google.

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave "demencia de inicio temprano", "examen genético" y "diagnóstico molecular. La estrategia de búsqueda

estuvo compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas. Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

Al no identificar revisiones sistemáticas, se realiza la búsqueda de estudios primarios, para la cual no aplica ninguna restricción en la fecha de publicación.

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma.

### 3.1.5 Otros métodos de búsqueda

El listado de los estudios seleccionados se envió al grupo de expertos temáticos, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplieran los criterios de elegibilidad descritos en el protocolo de la evaluación. Los expertos temáticos enviaron información narrativa de contexto sin aportar revisiones sistemáticas y/o ensayos clínicos adicionales.

Se realizó una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados. Se realizó consulta con los expertos temáticos indagando sobre la existencia de estudios adicionales a los incluidos en la revisión y evaluando la vigencia de las conclusiones de la revisión.

### 3.1.6 Gestión documental

Para cada búsqueda se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda y sus resultados fueron almacenados en formato electrónico. Los resultados de las búsquedas se descargaron en una biblioteca del programa EndNote X6®, donde se eliminaron las publicaciones duplicadas.

Los resultados de este paso se resumen mediante el diagrama de flujo PRISMA.

## 3.2 Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores de forma independiente (LP/LC), examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso.



A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor verificó que el estudio cumpliera con los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante la revisión de cada publicación en texto completo. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tuvo en cuenta el reporte con fecha de publicación más reciente.

Los resultados de este paso se resumen mediante el diagrama de flujo PRISMA.

### 3.3 Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada por un experto metodólogo, empleando la siguiente herramienta:

No se aplicó ninguna herramienta en particular por tratarse de estudios descriptivos no analíticos.

### 3.4 Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Las características de los estudios seleccionados fueron resumidas a partir de lo reportado en las publicaciones originales. Para este informe no se cuenta con una medida resumen del efecto y sí con estudios primarios no combinables, por lo cual, se presenta un rango de las proporciones de resultados, de acuerdo con la información provista por dichos estudios. Los hallazgos se presentan en formato narrativo.

Todo el proceso estuvo a cargo de un revisor y se complementó con un control de calidad por un segundo revisor, confrontando los resultados incluidos en el reporte de evaluación con los resultados presentados en las publicaciones originales.

## 4 Resultados

### 4.1 Búsqueda de evidencia

Los resultados de las estrategias de búsqueda se detallan en el Anexo 1.

### 4.2 Tamización de referencias y selección de estudios

Los resultados de la tamización de referencias y selección de estudios se presentan en el Anexo 2. El listado de estudios incluidos y excluidos se presenta los Anexos 3 y 4.

### 4.3 Calidad de la evidencia

Para este informe, no se presentan resultados de la calidad de la evidencia por las razones explicadas previamente en la sección de métodos.

#### 4.4 Síntesis de la evidencia

Los resultados y conclusiones de este reporte se basan en 5 estudios descriptivos. Se incluye además en la síntesis de evidencia una descripción comparativa de los mismos.

#### 4.5. Descripción de los estudios

Las características de los estudios incluidos se presentan en el cuadro comparativo de resultados (Cuadro 1). Se presentan además de forma narrativa, datos descriptivos acerca de la frecuencia de identificación de mutaciones en los genes PSEN-1, PSEN-2 y PPA en pacientes con demencia de inicio temprano y enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, así como características clínicas de los pacientes incluidos en estos estudios.

**Cuadro 1. Resultados de estudios incluidos**

Estudio	Lugar de realización	No. de participantes	Población	Historia familiar/Edad de inicio de síntomas	Mutaciones identificadas
Dobricic 2012 (9)	Serbia	47 (23 mujeres, 24 hombres)	Pacientes con EA y/o EAIT	- Por lo menos 3 generaciones de EAIT: 3. EPIS: 42 (32-48). - <de 3 generaciones de EA: 26. EPIS: 63.4 (45-77) - 59 sin historia familiar/59.5 (50-76)	Mutaciones identificadas en 6 pacientes. PPA: 1 PSEN1: 2 PSEN2: 2
Jiao 2014 (10)	China	54 (42.6% hombres, 57.4% mujeres)	Pacientes con EAIT	En todos los pacientes en quienes se identificaron mutaciones presentaban historia familiar. EPIS: 50.7+/-9.3	Mutaciones identificadas en 6 familias PPA: 1 mutación en 6 pacientes de 2 familias, (EIS: 33-44 años). Todos con historia familiar. PSEN1: 4 mutaciones en 8 pacientes de 4 familias, (EIS: 35-50 años). Todos con historia familiar. PSEN2: ninguna
Arango 2001 (11)	Colombia	76 (33 hombres, 43 mujeres)	Pacientes con EA (34% con inicio antes de los 65 años)	De acuerdo con historia familiar: - Autosómico dominante (AD): EPIS 58.3+/-16.6, n=11 - Familiar: EPIS 69.4+/-8.1, n=23 - Esporádica: EPIS: 70.1+/-10, n= 42	Mutaciones identificadas: PPA: ninguna PSEN1: 4 mutaciones en 9 pacientes, 3 con EA AD). PSEN2: ninguna
Finckh 2000 (12)	Alemania	36	Pacientes con demencia de inicio temprano	16 pacientes con historia familiar de demencia de inicio temprano	Mutaciones identificadas : PPA: 1 en 3 pacientes PSEN1: 4 mutaciones en 5 pacientes PSEN2: 1 en 1 paciente

Lee 2014 (13)	Estados Unidos (población hispana)	183 (67.2% mujeres)	Pacientes con demencia con 4 o más familiares con demencia (por lo menos 1 con inicio <65 años)	EPIS: 56.9 (SD = 7.29)	Mutaciones identificadas: PPA: 3 en 6 pacientes PSEN1: 2 mutaciones en 127 pacientes PSEN2: 3 en 3 pacientes
Zekanowski 2003 (14)	Polonia	40 (21 mujeres, 19 hombres)	Pacientes con EAIT	EPIS: 52.8 +/- 8.2	Mutaciones identificadas: en 7 familias PPA: 2 mutaciones PSEN1: 4 mutaciones PSEN2: 1 mutación

EA: Enfermedad de Alzheimer. EAIT: Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano. EPIS: edad promedio de inicio de síntomas. AD: Autosómico dominante. PPA: proteína precursora de amiloide. PSEN1: presenilina 1. PSEN2: presenilina 2

El estudio de Jiao (10), reporta que las mutaciones en los genes P-SEN 1 y PPA, se encuentran presentes en aproximadamente 15% y 6% de las familias con EAIT de manera respectiva. Estos datos son similares a los descritos por el estudio de Zekanowski (14), en donde 7 de 41 familias (17%) presentaron mutaciones en estos genes. Según los hallazgos de este estudio, la edad promedio de inicio de síntomas (EPIS) más temprana se presentó en aquellos pacientes con mutaciones en el gen P-SEN 1, con un promedio de 39 años; el caso más severo fue el de una paciente con una mutación nueva en este gen (I123F), quien inicia con sintomatología a los 33 años; las mutaciones, tanto para el gen PSEN-1, como para el gen APP mostraron penetrancia completa a la edad de 55 años.

En el estudio de Arango (11), cuando se consideran solamente los casos AD, se describe la identificación de 3/11 portadores de mutaciones en el PSEN-1 y más específicamente, en aquellos pacientes con EAIT AD, 50% (3/6) presentaron mutaciones en este gen. Al comparar estos hallazgos con los resultados de pacientes con inicio tardío de síntomas, la mayoría de ellos fueron negativos para mutaciones de los genes P-SEN y PPA. Estos hallazgos son similares a los del estudio de Dobricic 2012 (9), en donde todas las variantes genéticas fueron identificadas en casos con historia familiar positiva de EA y las mutaciones consideradas como patogénicas fueron identificadas en el 50% de las familias con por lo menos 3 generaciones de EAIT.

El estudio de Lee 2014 (13) identificó a la variante Gly206A en el gen PSEN-1, como las más frecuente y con el efecto más significativo en el riesgo de desarrollar demencia. Ninguno de los controles presentó esta mutación. Se realizó un modelo de riesgos proporcionales, en el cual se establece, comparado con los controles (sin ningún parentesco con los casos), la existencia de 4 variantes que mostraron un HR mayor a 5; dentro de éstas se encuentran 2 en el gen PSEN-1: p.Gly206A con un HR=8.5, 6.6–10.9 y la variante p.Glu318Gly con un HR = 27.9, 9.5–82.0, concluyendo que las variantes en el gen PSEN-1 aumentan de manera significativa el riesgo de demencia (HR = 6.2; 4.6–8.2). Este estudio también demuestra que los pacientes con EA relacionada con mutaciones en el gen PSEN-1 presentan mayores alteraciones en la memoria, mientras que los casos de EA esporádica presentan más alteraciones visoespaciales y del lenguaje.

Los resultados del estudio de Finckh (12) sugieren que 10 de las 12 mutaciones detectadas son causantes de enfermedad, identificadas en 14 de 16 pacientes con demencia de inicio temprano; se determinó una alta prevalencia de mutaciones patogénicas en los genes PPA, PSEN-1 y PSEN-2.

## 5 Discusión

La EAIT se caracteriza por la instauración de demencia a una edad temprana, generalmente antes de los 65 años, acompañada de una historia familiar de demencia (1). Los únicos factores determinantes identificados en la actualidad para EA son las mutaciones de los genes PSEN-1, PSEN-2 y PPA, lo que determina la importancia que adquiere ampliar el conocimiento y la información disponible; por lo tanto, los estudios de familias con EAIT son muy importantes para un mejor entendimiento del curso clínico completo y la progresión de la EA preclínica, el deterioro cognitivo leve, hasta la instauración de la demencia (10).

Teniendo en cuenta los resultados de los estudios evaluados, a pesar que se han identificado más de 200 mutaciones en pacientes con EAIT, se confirma la identificación de los tres genes determinantes en la aparición de la enfermedad; así mismo, de manera consistente en todos los estudios, las mutaciones en el gen PSEN-1 se encuentran presentes en la mayoría de las familias genotipificadas, considerándose entonces, que las mutaciones en este gen son las que más frecuentemente contribuyen al desarrollo de la EAIT. Estos datos coinciden con la revisión de Wu 2012 (15) que reporta que las mutaciones del gen PSEN-1 se encuentran presentes en el 70-80% de las familias con EAIT, mientras que para los genes APP y PSEN-2 se reportan en un 15-20% y menos del 5% respectivamente.

En relación con el espectro clínico de la enfermedad de inicio temprano, de forma similar a la esporádica, ésta tiene un inicio insidioso, síntomas de memoria episódicos seguidos por otras alteraciones cognitivas; sin embargo, la mayoría de casos EAIT tiene características típicas incluyendo su inicio a edad temprana, así como síntomas neurológicos no cognitivos y un curso más agresivo (16). Los resultados de los estudios analizados muestra una EPIS de 53 años con un rango aproximado entre los 32 y los 62 años, siendo en general más temprana para los casos de EA de transmisión AD.

Se establece además la relación genotipo fenotipo, en donde según los resultados de un estudio, existe una diferencia en la presentación clínica entre los pacientes con EA familiar y los pacientes con EA no familiar; se demostró que los pacientes con EA relacionada con mutaciones en el gen PSEN-1 presentaban mayores alteraciones en la memoria, mientras que los casos de EA esporádica parecían presentar más alteraciones visoespaciales y del lenguaje.

Los resultados del presente reporte muestran la importancia de la secuencia diagnóstica de los genes APP, PSEN-1, PSEN-2 en pacientes con demencia de inicio temprano; además de la necesidad de realizar un diagnóstico específico con el fin de brindar opciones terapéuticas identificadas en causas conocidas de demencia, se establece la importancia de una adecuada clasificación diagnóstica para realizar una asesoría apropiada, tanto clínica como

genética; adicionalmente, y según descripciones recientes (17), (2), a pesar que actualmente no existen tratamientos profilácticos, limitante por razones éticas para la evaluación genética prenatal o pre-sintomática, los avances y estudios en curso, harán de ésta, una necesidad más urgente en el momento en que se desarrollen tratamientos modificadores de la enfermedad más efectivos, incluidos los tratamientos preventivos específicos para EA.

La información presentada en este informe se considera de utilidad para formuladores de políticas en salud en consideración a las conclusiones de los autores de los estudios incluidos: el examen molecular de los genes PPA, PS-1 y PS-2 (cromosomas 21, 14 y 1) es el estándar de oro para el diagnóstico EAIT de transmisión autosómico dominante.

## 6. Conclusiones

La evidencia que sustenta estos hallazgos se basa en estudios descriptivos; sin embargo, los resultados son consistentes y similares entre ellos.

Los resultados de los estudios incluidos muestran que el estudio molecular de los genes PSEN-1, PSEN-2 y PPA en pacientes con demencia de inicio temprano (< de 65 años) e historia familiar de demencia, se considera actualmente, el patrón de oro para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer de inicio temprano de transmisión autosómico dominante.

## Rerencias bibliográficas

1. F. L. Enfermedad de Alzheimer Familiar. revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias. 2012;12(1):163-88.
2. Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, Larusse-Eckert S, Butson MB, Rumbaugh M, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: Joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. Genetics in Medicine. 2011;13(6):597-605.
3. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. European Journal of Neurology. 2010;17(10):1236-48.
4. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS.
5. Sackett D, Straus S, Richardson W. Formulando preguntas contestables. In: Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes B, editors. Medicina Basada en la Evidencia: Cómo practicar y enseñar la MBE. 2a ed. Barcelona: Ediciones Harcourt; 2001. p. 11-24.
6. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual metodológico de procesos participativos. Bogotá DC., 2014.
7. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de procesos participativos. Bogotá D.C. 2014.
8. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.
9. Dobricic V, Stefanova E, Jankovic M, Gurunlian N, Novakovic I, Hardy J, et al. Genetic testing in familial and young-onset Alzheimer's disease: Mutation spectrum in a Serbian cohort. Neurobiology of Aging. 2012;33(7):1481.e7-.e12.
10. Jiao B, Tang B, Liu X, Xu J, Wang Y, Zhou L, et al. Mutational analysis in early-onset familial Alzheimer's disease in Mainland China. Neurobiology of Aging. 2014;35(8):1957.e1-.e6.
11. Arango D. CM, Torres O., Beckhovens H., Serrano M., Villareal E., Montañes P., Matallana D., Cano C. Systematic Genetic Study of Alzheimer Disease in Latin America: Mutation Frequencies of the Amyloid B Precursor Protein and Presenilin Genes in Colombia. American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2001;103:138-43.
12. Finckh U, Muller-Thomsen T, Mann U, Eggers C, Marksteiner J, Meins W, et al. High prevalence of pathogenic mutations in patients with early-onset dementia detected by sequence analyses of four different genes. Am J Hum Genet. 2000 Jan;66(1):110-7. PubMed PMID: 10631141. Pubmed Central PMCID: 1288316.



13. Lee JH, Kahn A, Cheng R, Reitz C, Vardarajan B, Lantigua R, et al. Disease-related mutations among Caribbean Hispanics with familial dementia. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2014 Sep;2(5):430-7. PubMed PMID: 25333068. Pubmed Central PMCID: 4190878.
14. Żekanowski C, Styczyńska M, Peplowska B, Gabryelewicz T, Religa D, Ilkowski J, et al. Mutations in presenilin 1, presenilin 2 and amyloid precursor protein genes in patients with early-onset Alzheimer's disease in Poland. *Experimental Neurology*. 2003;184(2):991-6.
15. Wu L. R-NP, Hsiung G-L, et al. Early-Onset Familial Alzheimer's Disease (EOFAD). *Can J Neurol Sci*. 2012;39:436-45.
16. Joshi A, Ringman JM, Lee AS, Juarez KO, Mendez MF. Comparison of clinical characteristics between familial and non-familial early onset Alzheimer's disease. *J Neurol*. 2012 Oct;259(10):2182-8. PubMed PMID: 22460587. Pubmed Central PMCID: 3442121.
17. Bagyinszky E, Youn YC, An SS, Kim S. The genetics of Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging*. 2014;9:535-51. PubMed PMID: 24729694. Pubmed Central PMCID: 3979693.

## Anexos

### Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica No. 1	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	Medline
<b>Plataforma</b>	Ovid
<b>Fecha de búsqueda</b>	20/11/2014
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Ninguno
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Revisiones máxima especificidad
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	1. exp alzheimer disease/ 72434 2 alzheimer disease.tw. 12935 3 (disease adj5 alzheimer\$).tw. 89367 4 (alzheimer\$ adj5 sclerosis).tw. 1245 5 (syndrome adj5 alzheimer\$).tw. 1330 6 (alzheimer\$ adj5 dementia).tw. 11703 7 (dementia adj5 presenile).tw. 671 8 (familial adj5 alzheimer\$ adj5 disease).tw. 2159 9 (alzheimer\$ adj5 disease adj5 early adj5 onset).tw. 1280 10 (presenile\$ adj5 alzheimer adj5 dementia).tw. 67 11 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 106732 12 exp typing molecular/ 5772 13 alzheimer disease.tw. 12935 14 (alzheimer adj5 disease).tw. 13533 15 12 or 13 or 14 19303 16 exp molecular diagnostic techniques/ 10255 17 molecular diagnostic techniques.tw. 263 18 (molecular adj5 diagnostic\$ adj5 techni\$).tw. 579 19 (molecular adj5 diagnostic adj5 test\$).tw. 700 20 16 or 17 or 18 or 19 11321 21 exp testing genetic/ 28267 22 testing genetic.tw. 160 23 (test\$ adj5 genetic\$).tw. 23289 24 (test\$ adj5 genetic\$ adj5 predisposition).tw. 193 25 (predictive adj5 genetic\$ adj5 test\$).tw. 609 26 (genetic adj5 screening\$).tw. 5977 27 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 48771 28 exp probe molecular/ 229098 29 probe molecular.tw. 128 30 (probe\$ adj5 molecular).tw. 6577 31 28 or 29 or 30 234378 32 15 or 20 or 27 or 31 310331 33 11 and 32 15163

	34 limit 33 to "reviews (maximizes specificity)" 194
<b>Referencias identificadas</b>	194
<b>Referencias sin duplicados</b>	194

<b>Reporte de búsqueda electrónica No. 2</b>	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	Embase
<b>Plataforma</b>	Elsevier
<b>Fecha de búsqueda</b>	20/11/2014
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Últimos 5 años
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Ninguno
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	<p>#1 'alzheimer disease'/exp 127,161</p> <p>#2 'alzheimer disease':ab,ti 14,629</p> <p>#3 (alzheimer* NEAR/5 disease):ab,ti 107,367</p> <p>#4 (alzheimer* NEAR/5 dementia):ab,ti 14,078</p> <p>#5 (alzheimer* NEAR/5 fibrillary):ab,ti AND change:ab,ti 3</p> <p>#6 (alzheimer* NEAR/5 fibrillary):ab,ti AND lesion:ab,ti 0</p> <p>#7 (alzheimer* NEAR/5 neurofibrillary):ab,ti AND change:ab,ti 74</p> <p>#8 (alzheimer* NEAR/5 neurofibrillary):ab,ti AND degeneration:ab,ti 273</p> <p>#9 (alzheimer* NEAR/5 neuron):ab,ti AND degeneration:ab,ti 37</p> <p>#10 (alzheimer* NEAR/5 perusini):ab,ti AND disease:ab,ti 17</p> <p>#11 (alzheimer* NEAR/5 sclerosis):ab,ti 1,221</p> <p>#12 (alzheimer* NEAR/5 syndrome):ab,ti 1,161</p> <p>#13 (cortical NEAR/5 cortical):ab,ti AND diffuse:ab,ti 4,222</p> <p>#14 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 148,450</p> <p>#15 'molecular typing'/exp 3,666</p> <p>#16 'molecular typing':ab,ti 3,868</p> <p>#17 (molecular NEAR/5 typing):ab,ti 4,764</p> <p>#18 #15 OR #16 OR #17 6,345</p> <p>#19 'molecular diagnosis'/exp 6,054</p> <p>#20 'molecular diagnosis':ab,ti 5,828</p> <p>#21 (molecular NEAR/5 diagnos*):ab,ti 21,129</p> <p>#22 (molecular NEAR/5 diagnos*):ab,ti AND techniques:ab,ti 2,957</p> <p>#23 #19 OR #20 OR #21 OR #22 23,840</p> <p>#24 'genetic screening'/exp 47,103</p> <p>#25 'genetic screening':ab,ti 4,619</p> <p>#26 (genetic NEAR/5 screening):ab,ti 7,565</p>

	#27 (genetic NEAR/5 testing):ab,ti 17,380 #28 #24 OR #25 OR #26 OR #27 57,676 #29 'molecular probe'/exp 44,769 #30 'molecular probe':ab,ti 1,095 #31 (molecular NEAR/5 probe*):ab,ti 6,982 #32 #29 OR #30 OR #31 49,376 #33 #18 OR #23 OR #28 OR #32 133,767 #34 #14 AND #33 1,399 #35 #34 AND (2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py) 615 #36 #34 AND (2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) <b>424</b>
<b>Referencias identificadas</b>	424
<b>Referencias sin duplicados</b>	424

### Reporte de búsqueda electrónica No. 3

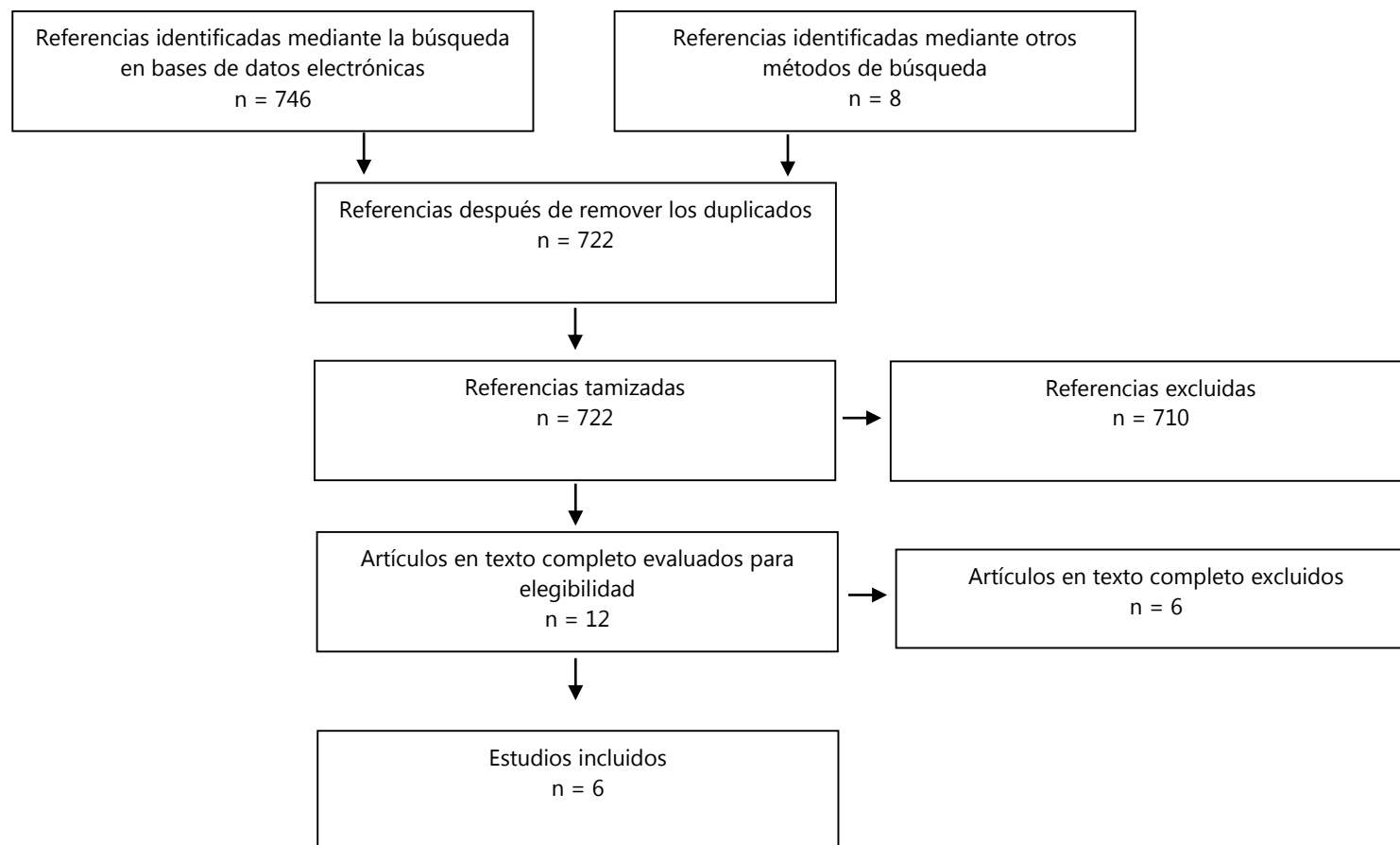
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	Cochane Database of Sistematic Reviews + DARE
<b>Plataforma</b>	Cochrane Library
<b>Fecha de búsqueda</b>	21/11/2014
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Ninguno
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Ninguno
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	#1 Alzheimer Disease 5076 #2 molecular typing 1970 #3 genetic testing 3382 #4 molecular diagnostic techniques 381 #5 molecular probes 160 #6 #2 or #3 or #4 or #5 5380 #7 #1 and #6 123
<b>Referencias identificadas</b>	123
<b>Referencias sin duplicados</b>	123

### Reporte de búsqueda electrónica No. 4

<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	LILACS
<b>Plataforma</b>	Biblioteca Virtual de la Salud (Búsqueda vía formulario iAH)
<b>Fecha de búsqueda</b>	21/11/2014
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Ninguno
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Ninguno

<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	(mh:(enfermedad de alzheimer )) OR (tw:(alzheimer de inicio temprano)) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS"))
<b>Referencias identificadas</b>	5
<b>Referencias sin duplicados</b>	5

## Anexo 2. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda *de novo*).



Tomado de Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):e1-34.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

### Anexo 3. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

1. Arango D. CM, Torres O., Beckhovens H., Serrano M., Villareal E., Montañes P., Matallana D., Cano C. Systematic Genetic Study of Alzheimer Disease in Latin America: Mutation Frequencies of the Amyloid B Precursor Protein and Presenilin Genes in Colombia. American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2001;103:138-43.
2. Dobricic V, Stefanova E, Jankovic M, Gurunlian N, Novakovic I, Hardy J, et al. Genetic testing in familial and young-onset Alzheimer's disease: Mutation spectrum in a Serbian cohort. Neurobiology of Aging. 2012;33(7):1481.e7-.e12.
3. Finckh U, Muller-Thomsen T, Mann U, Eggers C, Marksteiner J, Meins W, et al. High prevalence of pathogenic mutations in patients with early-onset dementia detected by sequence analyses of four different genes. Am J Hum Genet. 2000 Jan;66(1):110-7. PubMed PMID: 10631141. Pubmed Central PMCID: 1288316.
4. Jiao B, Tang B, Liu X, Xu J, Wang Y, Zhou L, et al. Mutational analysis in early-onset familial Alzheimer's disease in Mainland China. Neurobiology of Aging. 2014;35(8):1957.e1-.e6.
5. Lee JH, Kahn A, Cheng R, Reitz C, Vardarajan B, Lantigua R, et al. Disease-related mutations among Caribbean Hispanics with familial dementia. Molecular genetics & genomic medicine. 2014 Sep;2(5):430-7. PubMed PMID: 25333068. Pubmed Central PMCID: 4190878.
6. Żekanowski C, Styczyńska M, Peplowska B, Gabryelewicz T, Religa D, Ilkowski J, et al. Mutations in presenilin 1, presenilin 2 and amyloid precursor protein genes in patients with early-onset Alzheimer's disease in Poland. Experimental Neurology. 2003;184(2):991-6.

#### Anexo 4. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión

1. Atkins ER, Panegyres PK. The clinical utility of gene testing for alzheimer's disease. *Neurology International*. 2011;3(1):1-3.

Razón: El diseño del estudio no corresponde con el definido para la evaluación (revisión narrativa).

2. Guerreiro RJ, Baquero M, Blesa R, Boada M, Bras JM, Bullido MJ, et al. Genetic screening of Alzheimer's disease genes in Iberian and African samples yields novel mutations in presenilins and APP. *Neurobiology of Aging*. 2010;31(5):725-31.

Razón: La población no corresponde a la definida para esta evaluación

3. Lohmann E, Guerreiro RJ, Erginel-Unaltuna N, Gurunlian N, Bilgic B, Gurvit H, et al. Identification of PSEN1 and PSEN2 gene mutations and variants in Turkish dementia patients. *Neurobiol Aging*. 2012 Aug;33(8):1850 e17-27. PubMed PMID: 22503161.

Razón: La población no corresponde a la definida para esta evaluación

4. Rodriguez-Manotas M, Amorin-Diaz M, Canizares-Hernandez F, Ruiz-Espejo F, Martinez-Vidal S, Gonzalez-Sarmiento R, et al. Association study and meta-analysis of Alzheimer's disease risk and presenilin-1 intronic polymorphism. *Brain Research*. 2007;1170:119-28. PubMed PMID: 17719017.

Razón: No responde a la pregunta; los objetivos del estudio no corresponden a los definidos para esta evaluación

5. Ryman DC, Acosta-Baena N, Aisen PS, Bird T, Danek A, Fox NC, et al. Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2014;83(3):253-60. PubMed PMID: 24928124. Pubmed Central PMCID: PMC4117367 [Available on 01/15/15].

Razón: No responde a la pregunta; los objetivos del estudio no corresponden a los definidos para esta evaluación

6. Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, DeStefano AL, Gudnason V, Boada M, et al. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *JAMA*. 2010;303(18):1832-40. PubMed PMID: 20460622. Pubmed Central PMCID: NIHMS208236 PMC2989531.

Razón: No responde a la pregunta; los objetivos del estudio no corresponden a los definidos para esta evaluación





Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201  
Bogotá D.C.



[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)



[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)



[ietscolombia](#)



[ietscolombia.blogspot.com](#)



[@ietscolombia](#)