



www.neurobiomarcadores.com

MÓDULO 5

Biomarcadores en enfermedad de Alzheimer
y otras demencias

Lección 3 Laboratorio

Dra. María Carmona Iragui

Unidad de Memoria. Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

1. Introducción

En la actualidad, la demencia afecta a unos 50 millones de personas y esta cifra previsiblemente irá en aumento hasta haberse triplicado en el mundo para 2050. Dentro de las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer (EA) es la más frecuente y supone el 60-70% de los casos de demencia.

Desde la perspectiva de la patogenia, las enfermedades neurodegenerativas resultan del mal plegamiento de proteínas específicas que se acumulan en el sistema nervioso central. Estudios patológicos demuestran que el acúmulo de estas proteínas mal plegadas causa daño neuronal, deterioro cognitivo y alteraciones del comportamiento. Por ejemplo, las placas de amiloide ($A\beta$) y los ovillos neurofibrilares de proteína tau son las marcas neuropatológicas de la EA; los cuerpos de Lewy, presentes en la enfermedad de Parkinson (EP) y en la demencia con cuerpos de Lewy, se componen de α -sinucleína y las proteínas TDP-43 y tau total (t-tau) tienen un rol fundamental en la demencia frontotemporal (DFT).

En las dos últimas décadas, la tomografía de emisión de positrones (PET) y los biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo (LCR) han permitido determinar algunos de estos procesos fisiopatológicos *in vivo* facilitando un diagnóstico precoz y preciso de la enfermedad de Alzheimer en la práctica clínica, si bien, para el resto de las demencias neurodegenerativas aún no disponemos de biomarcadores diagnósticos establecidos. La **Figura 1** muestra los biomarcadores que pueden analizarse en el plasma y el LCR. Sin embargo, el coste y la accesibilidad limitan el uso de la PET y los estudios del LCR requieren personal cualificado para realizar punciones lumbares y laboratorios especializados para llevar a cabo la determinación de estas proteínas. El reciente desarrollo de tecnología más sensible, capaz de detectar biomarcadores de enfermedades neurodegenerativas en sangre, ha supuesto un avance en la investigación que dará lugar a un cambio de paradigma en los próximos años.

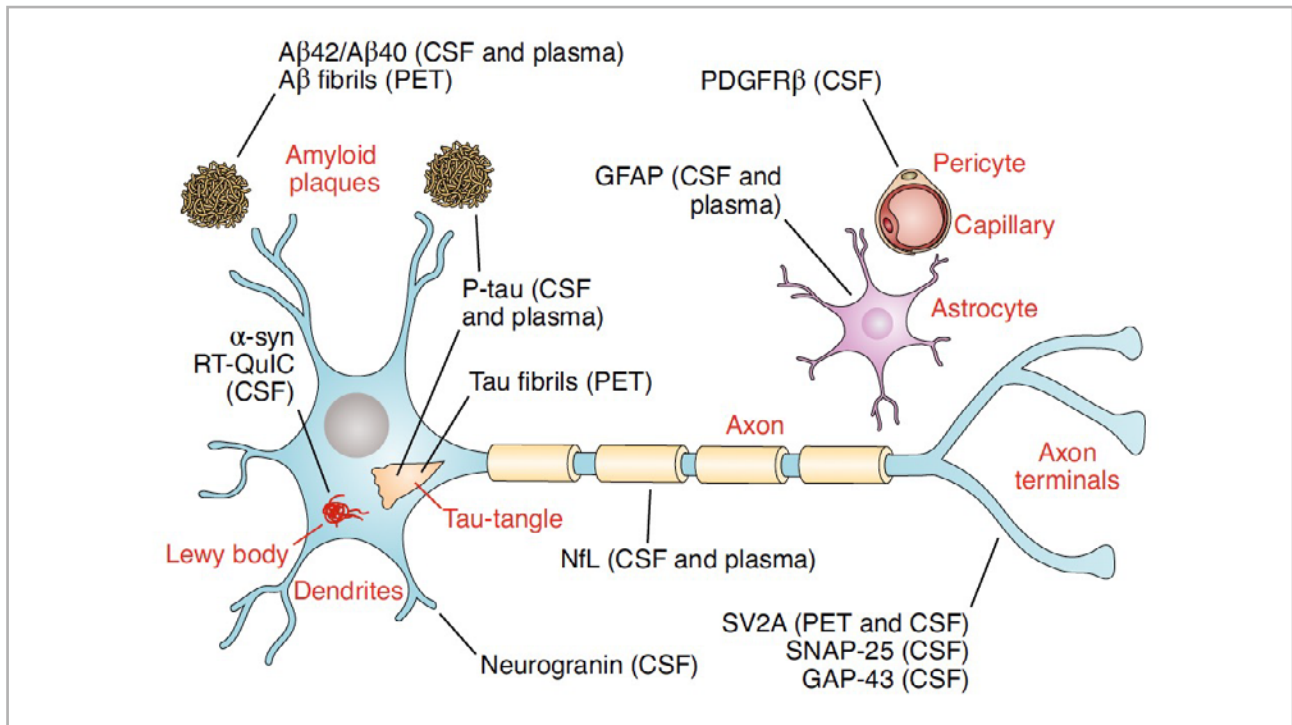


Figura 1. Principales biomarcadores en Alzheimer y enfermedades neurodegenerativas.

Tomada de: Hansson O. Nat Med. 2021. La tomografía por emisión de positrones (PET) de amiloide y las concentraciones de Aβ42/Aβ40 en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) reflejan la patología Aβ cerebral. La PET de tau y las concentraciones de plasma y p-tau reflejan la patología de ovillos neurofibrilares de tau en la enfermedad de Alzheimer (EA). El mal plegamiento de α-sinucleína, que forma los cuerpos y neuritas de Lewy en la enfermedad de Parkinson y demencia por cuerpos de Lewy, puede detectarse, por ejemplo, en LCR y piel por α-sinucleína RT-QuIC. El neurofilamento de cadena ligera (NfL) es un marcador primario de degeneración de los axones mielinizados. La neurogranina es un marcador de degeneración y disfunción postsináptica y hay varios marcadores emergentes, incluyendo SV2A, SNAP-25 y GAP-43. La proteína ácida fibrilar glial (GFAP) es un marcador de astrocitos reactivos y SPDGFR-β podría ser un marcador de daño de los pericitos capilares. Aβ: proteína amiloide; CSF: líquido cefalorraquídeo; GAP-43: proteína asociada al crecimiento 43 kDa; PDGFRβ: receptor β del factor de crecimiento derivado de plaquetas; p-tau: tau fosforilada; RT-QuIC: *real-time quaking-induced conversion*; SNAP-25: proteína asociada al sinaptosoma 25 kDa; SV2A: proteína de la vesícula sináptica 2A.

2. La necesidad de biomarcadores bioquímicos

En la **práctica clínica** es necesario llegar a un diagnóstico preciso e, idealmente, precoz de las enfermedades neurodegenerativas. Esto no solo permitirá proporcionar la información diagnóstica y pronóstica al paciente, sino que también facilitará la optimización de estrategias terapéuticas, el cuidado y el soporte necesarios en cada caso, además de facilitar la oportunidad de que los pacientes participen en ensayos clínicos. La incertidumbre diagnóstica puede dar lugar a un abordaje terapéutico y un manejo de recursos subóptimos. Aunque algunas características clínicas se asocian con enfermedades neurológicas específicas, existe una discordancia sustancial entre los síndromes de demencia y el diagnóstico neuropatológico. Existen estudios que indican que, incluso en centros especializados en demencia, en torno al 25-30% de los pacientes con un diagnóstico clínico de EA no presentan esta enfermedad a nivel neuropatológico. La precisión del diagnóstico clínico de otras demencias, incluyendo la DFT, la demencia con cuerpos de Lewy y la demencia vascular, es similar o incluso inferior.

En la actualidad, muchos pacientes buscan atención médica en fase de deterioro cognitivo leve (DCL). De ellos, entre un 30 y un 50% se debe a una EA prodrómica, pero es muy difícil determinar la etiología que subyace a un DCL sin biomarcadores. En cuanto a la EP, la precisión del diagnóstico clínico es del 80%, pero esta cifra es más modesta cuando se trata de otros parkinsonismos. Por todo ello, son necesarios biomarcadores capaces de identificar las enfermedades neurodegenerativas en la clínica, especialmente en fases tempranas, y esto será más relevante todavía cuando se disponga de terapias modificadoras de la enfermedad. En los últimos años, principalmente en la EA, el campo está avanzando considerablemente para identificar biomarcadores diagnósticos que sean accesibles, coste-efectivos, precisos y que potencialmente puedan utilizarse para uso clínico, incluso en medicina primaria.

En cuanto a la **investigación y a los ensayos clínicos**, hay varias potenciales terapias modificadoras de enfermedad, dirigidas contra A β o α -sinucleína, que están en desarrollo o en fase de ensayo clínico. Dada la baja precisión de un diagnóstico clínico para predecir la neuropatología subyacente, si no se utilizan biomarcadores hay un evidente riesgo de incluir en ensayos a pacientes sin la patología de interés.

Por ello, la mayoría de los ensayos de EA actualmente exigen evidencia de la enfermedad por biomarcadores como criterio de inclusión.

Por otro lado, hay que tener en cuenta también la copatología que puede coexistir con frecuencia en individuos de determinada edad y establecer con cautela cuál es la causa primaria responsable de los síntomas clínicos. Todas las enfermedades neurodegenerativas presentan, además, cierta heterogeneidad, como variaciones en la localización de la patología, el nivel y el tipo de inflamación presente en el sistema nervioso o la intensidad de la neurodegeneración. Algunos grupos, potencialmente definidos por biomarcadores, podrían consecuentemente responder mejor a ciertas terapias. Incluso, tal vez estas terapias modificadoras de la enfermedad podrían tener diferentes ventanas temporales óptimas en las que sean más efectivas.

Los biomarcadores son fundamentales también en estudios clínicos observacionales. Aunque los estudios neuropatológicos siguen siendo muy valiosos, los estudios longitudinales clínicos que tracen la enfermedad desde fases tempranas presintomáticas hasta estadios sintomáticos son fundamentales para entender cómo emergen los procesos patológicos a lo largo del tiempo y cómo se relacionan entre sí y con los síntomas clínicos.

El LCR es el biofluido que con mayor fiabilidad refleja los cambios fisiopatológicos que ocurren en el cerebro, pero su adquisición es invasiva, requiere personal cualificado para llevar a cabo una punción lumbar y no es apropiada para el cribado. Actualmente, los biomarcadores en el LCR están formalmente integrados en los criterios diagnósticos de la EA y de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). Sin embargo, su detección en plasma se ha acompañado de algunas dificultades técnicas que se han resuelto con la reciente introducción de tecnología ultrasensible que ha facilitado la determinación de biomarcadores en plasma robustos que detectan la patología A β y tau, específicas de la EA, así como biomarcadores no específicos de degeneración neuronal y glial, si bien estos aún no se aplican en la rutina asistencial.

3. Cuándo estudiar los biomarcadores bioquímicos en el líquido cefalorraquídeo

Ante un paciente con sospecha de deterioro cognitivo, es necesario realizar una anamnesis completa, la exploración neurológica, una prueba de imagen cerebral y una analítica sanguínea general que permita descartar causas tratables de deterioro cognitivo (como pueden ser el hipotiroidismo, la deficiencia de vitamina B₁₂ o ácido fólico, ciertas infecciones, etc.). Posteriormente, hay situaciones concretas en las que los biomarcadores pueden resultar útiles para confirmar o descartar el diagnóstico clínico de sospecha (**Tabla 1**). Los biomarcadores sirven para mejorar, pero no reemplazar, la evaluación diagnóstica del deterioro cognitivo. Su uso debe ir siempre acompañado de un contexto clínico y de una interpretación conjunta. Para ello, el clínico debe comprender el significado de cada biomarcador, considerar sus limitaciones y tratar al paciente, no al biomarcador.

El desarrollo de los biomarcadores ha permitido avanzar en el diagnóstico de la EA desde la demencia hasta las fases prodrómicas y presintomáticas. Los marcadores del LCR permiten la detección patológica de los cambios años antes de la instauración de los síntomas cognitivos, con buena precisión, sensibilidad y especificidad, y tienen utilidad potencial en el diagnóstico preclínico. Sin embargo, el uso de biomarcadores para el diagnóstico de la fase preclínica de la EA solo está recomendado en el contexto de investigación, no en la clínica práctica. Por un lado, la presencia de biomarcadores solo indica que el proceso de la EA ha comenzado, pero no ha avanzado lo suficiente para provocar cambios cognitivos. De hecho, no hay certeza absoluta de que lo acabe haciendo.

Las indicaciones clínicas para el uso apropiado de la punción lumbar para el estudio de biomarcadores de EA en el LCR se detalla en la **Tabla 1**.

Aspecto	Recomendación
Volumen extraído	12-20 mL (mínimo 1,5 mL). Se aconseja descartar los primeros 2 mL, que pueden utilizarse para la citobioquímica habitual
Tipo de aguja	Aguja atraumática (de tipo <i>pen-point</i>) 22-25 G
Hora de extracción	A pesar de que las evidencias acerca de la variabilidad en los biomarcadores de EA según el ritmo circadiano no son concluyentes, se aconseja estandarizar el momento del día en que se hace la punción lumbar (PL) (entre las 8 y las 12 h a. m.)
Ayuno	No hay recomendación específica
Lugar de punción	Espacios intervertebrales L3-L5
Recuento de eritrocitos	< 500/mm ³
Tubo de recogida	Polipropileno, copolímeros de polipropileno-polietileno o tubos de baja adherencia, con tapón de rosca
Centrifugación	Centrifugar a 2.000 g durante 10 minutos, especialmente si la punción es traumática
Tubo de almacenamiento	Polipropileno, copolímeros de polipropileno-polietileno o tubos de baja adherencia, con tapón de rosca
Volumen de almacenamiento	Tubos 1-2 mL. Alícuotas 0,1-0,75 en tubos de 1-2 mL. Preferiblemente llenado del 75%. Estandarizar volumen en cada centro
Tiempo de procesamiento recomendado (extracción-almacenamiento)	< 2 horas
Tiempo de estabilidad de las muestras	Conservación a temperatura ambiente: 72 horas Conservación a 4 °C: 1 semana Conservación a -20 °: 2 meses Conservación a -80 °C (recomendado): 10 o más años
Descongelación-congelación	Máximo 2 ciclos

Tabla 1. Recomendaciones preanalíticas y del procesamiento de muestras para la determinación de biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer (EA). Basada en: Del Campo *et al.*, 2012; Vanderstichele *et al.*, 2012; Teunissen *et al.*, 2014; Le Bastard, De Deyn y Engelborghs, 2015; Hansson *et al.*, 2018; Janelidze *et al.*, 2019; y Lewczuk *et al.*, 2018.

Antes de realizar una punción lumbar para estudiar biomarcadores de EA, hay que considerar las mismas potenciales contraindicaciones habituales para la realización de esta técnica en cualquier otro contexto: lesión ocupante de espacio cerebral con efecto masa o aumento de la presión intracraneal, toma de medicación anticoagulante o doble antiagregante, discrasias sanguíneas que se acompañen de un recuento de plaquetas < 50 × 10⁹/L o un INR > 1,4, anomalía congénita de la columna o una infección en la zona de punción.

4. Metodología para determinar los biomarcadores bioquímicos

Clásicamente, la técnica de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay* -ELISA-) ha sido la más utilizada para cuantificar concentraciones de biomarcadores en el LCR. Sin embargo, al tratarse de una técnica manual, está sujeta a una variabilidad significativa, lo que dificulta la obtención de resultados uniformes a lo largo del tiempo y entre laboratorios. Dicha variabilidad se ha reducido considerablemente gracias a la implementación de plataformas de inmunoensayo automatizadas con reactivos presuministrados y listos para utilizar. Por ejemplo, las plataformas Lumipulse® (Fujirebio) y Elecsys® (Roche) mediante quimioluminiscencia clásica o electroquimioluminiscencia, respectivamente, permiten analizar de forma automatizada y simultánea los biomarcadores *core* de EA en el LCR: A β 42, A β 40, t-tau y tau fosforilada (p-tau). Se han establecido puntos de corte para estos analitos que muestran buena concordancia con la PET de amiloide, siendo la ratio A β 42/A β 40 el marcador más preciso de patología amiloide. Estos puntos de corte pueden utilizarse en la práctica clínica rutinaria para el diagnóstico de la EA.

Los valores en el LCR de algunos marcadores de EA pueden verse influenciados por factores preanalíticos, por lo que se han descrito unas recomendaciones de consenso internacional para estandarizar la recogida de la muestra (**Tabla 2**).

Sin embargo, el desarrollo de biomarcadores en plasma no ha despegado hasta hace unos años y ha sido gracias al desarrollo de tecnologías ultrasensibles como la *single molecule array* (SIMOA, Quanterix), que permite detectar concentraciones de proteínas en rango subfemtomolar (10^{-15} moles por litro).

Por otro lado, en paralelo a la evolución de los métodos inmunoquímicos, también se ha desarrollado la espectrometría de masas. Esta técnica también permite cuantificar de forma precisa, consistente y con alta sensibilidad, proteínas derivadas del cerebro en muy bajas concentraciones y ha sido un avance tecnológico relevante.

Indicaciones del estudio de biomarcadores en LCR	Situaciones en las que no está indicado el estudio de biomarcadores en LCR
• Pacientes con deterioro cognitivo subjetivo (basado en test objetivos) que estén en riesgo aumentado de EA (deterioro persistente de la memoria respecto a otros dominios cognitivos, instauración en los últimos 5 años, edad de presentación > 60 años, preocupación por el deterioro cognitivo subjetivo, sensación de peor rendimiento que otros del mismo grupo y confirmación del deterioro cognitivo por un informador, y ser portador del alelo $\epsilon 4$ de APOE) • Deterioro cognitivo leve persistente, progresivo e inexplicado • Pacientes con síntomas sugestivos de EA posible • Deterioro cognitivo leve o demencia rápidamente progresiva o de inicio precoz (< 65 años) • Cumplimiento de criterios clínicos core de EA probable con edad de inicio típica • Pacientes cuyo síntoma dominante es un cambio del comportamiento y en los que podría considerarse el diagnóstico de EA	• Personas cognitivamente intactas (basado en test objetivos), sin condiciones que sugieran riesgo aumentado de EA y sin deterioro cognitivo subjetivo o preocupación por desarrollar EA • Personas cognitivamente intactas (basado en test objetivos) que expresan preocupación por desarrollar EA basándose en historia familiar de EA de inicio tardío • Pacientes con deterioro cognitivo subjetivo (basado en test objetivos) que no se consideran en riesgo aumentado de EA • Síntomas de trastornos de la conducta durante el sueño REM • Determinación del estadio de la enfermedad en pacientes ya diagnosticados de EA • Sujetos portadores del alelo $\epsilon 4$ de APOE sin deterioro cognitivo • Sustitución del estudio genético en casos de sospecha de EA autosómica dominante • Portadores de mutaciones de EA autosómica dominante

Tabla 2. Indicaciones clínicas para el uso apropiado de la punción lumbar para el estudio de biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer (EA) en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Tomada de: Shaw LM, *et al.* 2018; y Hampel H. 2022.

5. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer

Desde la publicación de los primeros criterios diagnósticos de la EA, en 1984, ha habido grandes avances. El desarrollo de nuevos métodos de investigación y una mejor comprensión de los procesos fisiopatológicos que subyacen a la enfermedad han permitido establecer unos nuevos criterios diagnósticos más precisos.

Inicialmente, la EA se diagnosticaba en función únicamente de síntomas clínicos, por lo que la enfermedad se reconocía en fases tardías y el diagnóstico podía no ser preciso.

A finales del siglo pasado, se empezaron a desarrollar los biomarcadores en LCR que reflejaran las 3 marcas patológicas: patología amiloide ($A\beta 42$), patología tau (tau fosforilada -p-tau181-) y neurodegeneración (tau total -t-tau- o neurofilamento de cadena ligera -NfL-). También se fueron desarrollando trazadores de PET que reflejan la disfunción o pérdida neuronal, agregados de tau y depósito de amiloide. A partir de 2007, los biomarcadores en combinación con los síntomas clínicos se empezaron a incluir en los distintos criterios diagnósticos de la EA que se han ido proponiendo desde entonces. Actualmente, los biomarcadores core en el LCR de EA, es decir, $A\beta 42$ (o ratio $A\beta 42/A\beta 40$), p-tau181 y t-tau, se han desarrollado hasta ser utilizados ampliamente en la rutina de la práctica clínica en la actualidad (**Tabla 3**).

Biomarcador	Cambio que sugiere enfermedad de Alzheimer
$A\beta 42$, $A\beta 42/A\beta 40$	Reducido
t-tau, t-tau/ $A\beta 42$	Aumentado
p-tau181, p-tau/ $A\beta 42$	Aumentado

Tabla 3. Cambios en los biomarcadores core en el líquido cefalorraquídeo que se asocian a la enfermedad de Alzheimer.

De forma paralela, los criterios diagnósticos de la EA en contexto de investigación también han ido evolucionando y actualmente consideran la EA como un constructo puramente biológico e independiente de los síntomas clínicos, reflejado por biomarcadores específicos de amiloide, tau y neurodegeneración: el sistema de clasificación AT(N). El nombre del sistema es un acrónimo formado por las letras iniciales de: amiloide ($A\beta$ en LCR o PET de amiloide: "A"), tau hiperfosforilada (p-tau en LCR o PET de tau: "T") y neurodegeneración (atrofia en resonancia magnética estructural, hipometabolismo en PET de 18-F deoxiglucosa, NfL o t-tau en LCR: "N"), esta última indicada entre paréntesis ya que los cambios no son específicos de la EA. Este sistema permite categorizar a los sujetos basándose en biomarcadores indicativos de patología neurodegenerativa, independientemente de los síntomas clínicos que presenten. Cada una de estas 3 categorías se clasifica como positiva o negativa y los resultados se categorizan en 3 grupos: biomarcadores normales, *continuum* de la EA -que se divide en 4 subcategorías- y cambios neuropatológicos no EA. De acuerdo con esta escala, la patología EA se reconoce basada en los

siguientes patrones de biomarcadores: A+T-(N)-, A+T+(N)-, A+T-(N)+ o A+T+(N)+, y los criterios para el grupo control son A-T-(N)-. Dado que la EA es una enfermedad compleja y multifactorial, algunos investigadores proponen que el sistema AT(N) considere nuevas categorías de biomarcadores que reflejen otros aspectos patológicos presentes en la enfermedad, como, por ejemplo, marcadores sinápticos, de daño vascular, de inflamación del sistema nervioso central, etc.

Sin embargo, este sistema de clasificación puramente biológico, sin tener en cuenta los síntomas clínicos, no es aplicable del todo en la práctica clínica en la actualidad, ya que la evidencia del proceso fisiopatológico de la EA no siempre implica que los síntomas vayan a desarrollarse o cuándo lo harán. Además, no se tiene en cuenta la presencia de copatología que podría contribuir al cuadro clínico ni a factores de riesgo o protectores que podrían modificar el curso de la enfermedad. Por ello, el diagnóstico actual de la EA debe hacerse con criterios clínico-biológicos, es decir, la combinación de síntomas y la evidencia de biomarcadores debe estar presente para que el diagnóstico sea lo suficientemente preciso.

6. Biomarcadores bioquímicos

En este apartado trataremos sobre los biomarcadores bioquímicos siguiendo la estructura del sistema AT(N), ya que los biomarcadores de neuroimagen se han tratado en el capítulo previo. Al final se añade una sección que describe otros biomarcadores que han sido estudiados en la EA y en otras enfermedades neurodegenerativas.

6.1. A: patología amiloide ($A\beta$)

Las placas de amiloide extracelulares son una de las marcas histopatológicas típicas de la EA y los niveles de proteína $A\beta_{42}$ y de la ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ en LCR son uno de los biomarcadores core de la EA.

Los pacientes con EA presentan una disminución, aproximadamente, del 50% de los niveles de $A\beta_{42}$ (pero no de $A\beta_{40}$) en **LCR** respecto a controles sanos y esta caída ocurre antes, incluso, de que la PET de amiloide muestre alteraciones (más de 20 años antes de la instauración de la demencia). En los últimos años se ha descrito que el uso de la ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ en el LCR es más precisa que únicamente $A\beta_{42}$ para identificar la patología amiloide y tiene una concordancia de en torno al 90% con la retención de trazador de amiloide en la PET.

En los últimos años ha habido un gran esfuerzo para desarrollar biomarcadores en **plasma**, pero fueron poco exitosos hasta 2016, gracias al desarrollo de tecnología ultrasensible. Varios estudios han reportado niveles disminuidos de la ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ en personas con amiloidosis cerebral determinada por LCR o PET. Para determinar $A\beta$ en plasma, los ensayos con espectrometría de masas son los más precisos, pero, debido a aspectos técnicos y a su disponibilidad, las plataformas automatizadas son más accesibles. Sin embargo, las diferencias de niveles de $A\beta$ en plasma entre personas con y sin amiloidosis cerebral son relativamente pequeñas (en torno al 10-15%), su correlación con los niveles en el LCR y retención de trazador de amiloide en la PET es modesta y los aspectos preanalíticos y analíticos podrían interferir en su resultado, por lo que todavía hace falta avanzar en distintos aspectos antes de utilizar $A\beta$ en plasma más allá del ámbito de la investigación.

6.2. T: patología tau

La hiperfosforilación de la proteína tau y su agregación en ovillos neurofibrilares intracelulares es otra de las marcas histopatológicas típicas de la EA y la p-tau en LCR es uno de los biomarcadores core de la EA.

La concentración de p-tau en el **LCR** está aumentada desde la fase preclínica de la EA y sigue aumentando conforme aparecen los síntomas hasta descender en fases avanzadas de la enfermedad. Además, la p-tau en el LCR correlaciona con el deterioro cognitivo mejor que los marcadores de amiloidosis, es un excelente predictor de progresión clínica y es específica para el diagnóstico diferencial entre la EA y otras enfermedades neurodegenerativas.

La especie de tau fosforilada en la treonina 181 (p-tau181) ha sido la más estudiada; sin embargo, la proteína tau puede estar hiperfosforilada en otras posiciones distintas, como en la treonina 217 (p-tau217) o la treonina 231 (p-tau231). Todos ellos son excelentes marcadores de EA en fases sintomáticas, pero se ha sugerido que tau fosforilada en la treonina 217 (p-tau217) en el LCR se asocia más fuertemente a la carga de ovillos de tau y a la gravedad de la enfermedad y puede distinguir la demencia por EA de las otras demencias con mayor precisión que p-tau181. Por otro lado, p-tau231 en el LCR podría ser el marcador que más precozmente se eleva en la EA preclínica.

El desarrollo de nuevos ensayos con tecnología ultrasensible ha permitido detectar de forma fiable las concentraciones de p-tau en **plasma**. Específicamente, p-tau correlaciona con la PET de tau y la PET de amiloide, se asocia con síntomas y neuropatología de EA y es capaz de discriminar entre EA y otras enfermedades neurodegenerativas, como la degeneración lobular frontotemporal, la demencia vascular, la EP, la atrofia multisistema, la parálisis supranuclear progresiva y el síndrome corticobasal. Estudios recientes demuestran que tanto p-tau181 como p-tau 217 y p-tau231 detectan cambios precoces de EA años antes de la aparición de los síntomas, si bien este último podría ser el que se eleva de manera más precoz. En conclusión, los marcadores de p-tau son marcadores prometedores para el diagnóstico de la EA.

6.3. (N): neurodegeneración

Esta categoría que forma parte del *continuum* de la EA no es específica de la EA, pudiendo presentarse también en otras enfermedades neurodegenerativas.

Los niveles de t-tau en **LCR** son un marcador de intensidad de pérdida neuronal, encontrándose elevados en la EA y, más prominentemente, en la ECJ, así como –transitoriamente– tras un ictus o un traumatismo craneoencefálico. En el caso de la EA, t-tau es un marcador de patología tau relacionada con el amiloide, que sigue mecanismos de liberación de t-tau distintos de los que ocurren en la ECJ o en el ictus.

En **plasma**, los niveles de t-tau se correlacionan con el riesgo de conversión a DCL y pueden predecir la positividad de la PET de tau desde fases preclínicas. Sin embargo, no son útiles para discriminar sujetos con amiloidosis cerebral.

Los niveles de NfL en **LCR** son un marcador robusto de neurodegeneración. El NfL es una proteína del citoesqueleto específica de las neuronas, por lo que las condiciones que cursan con un daño neuronal o axonal se acompañan de un aumento de niveles de NfL en el LCR, mientras que unos valores normales de NfL no orientan a la presencia de una enfermedad neurodegenerativa. Se ha descrito una buena correlación entre los niveles de NfL en **plasma** y LCR. En la EA se han descrito elevaciones modestas de niveles de NfL en el LCR, en torno al doble de los encontrados en controles sanos, mientras que en enfermedades con mayor neurodegeneración, como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o la DFT, y en parkinsonismos atípicos suelen estar más aumentados. Por ello, determinar NfL puede ser útil para diagnosticar y estratificar la ELA y para el diagnóstico diferencial entre DFT y alteraciones psiquiátricas o entre parkinsonismos atípicos y EP.

Unos niveles elevados de NfL se asocian a una más rápida progresión clínica y a una mayor tasa de atrofia en la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas, por lo que NfL podría considerarse una medida de la intensidad de la neurodegeneración subyacente y son marcadores de progresión. En algunas enfermedades, como la esclerosis múltiple y la atrofia muscular espinal, los valores de NfL pueden llegar a normalizarse con tratamientos modificadores de la enfermedad y la reducción de estos se asocia con la efectividad clínica del tratamiento, por lo que también podrían tener un rol para monitorizar las enfermedades neurodegenerativas y como marcador farmacodinámico.

6.4. Otros

La EA es una enfermedad compleja desde el punto de vista fisiopatológico, en la que participan diversos procesos más allá de las patologías amiloide y tau, y la neurodegeneración. Por ello, han emergido otros biomarcadores que pretenden caracterizar estos otros procesos (**Figura 1**).

- **Disfunción sináptica:** ocurre desde fases muy precoces de la EA y la pérdida sináptica correlaciona con el deterioro cognitivo. La neurogranina es una proteína postsináptica cuyos niveles en el LCR, pero no en la sangre, están selectivamente elevados en pacientes con EA y pueden predecir el deterioro cognitivo. Sus niveles empiezan a aumentar desde fases presintomáticas, cuando ya hay placas de amiloide, y siguen aumentando en fases de demencia indicando disfunción temprana y degeneración de las estructuras postsinápticas en la EA. En el resto de las enfermedades neurodegenerativas, los niveles de neurogranina en el LCR no suelen ser significativamente distintos de los controles, salvo en la ECJ, que muestra niveles más altos en comparación con la EA, en línea con la rápida progresión de la enfermedad. Los niveles de otros biomarcadores de disfunción sináptica emergentes pueden también encontrarse elevados (SNAP-25, SYT-1, GAP-43) o disminuidos (NPTX-2) en el LCR de pacientes con EA desde fases precoces de la enfermedad.
- **Activación glial e inflamación:** la astrogliosis y la microglía juegan un papel en la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas y su estudio, tanto en condiciones patológicas como fisiológicas, ha despertado el interés científico de los últimos años, por lo que se han identificado algunos biomarcadores que reflejan la respuesta glial a la EA. Uno de ellos, la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), es un marcador de astrogliosis reactiva, que puede ser medido en plasma y LCR. Los niveles de GFAP se han encontrado elevados en el LCR y el plasma de pacientes con EA desde la fase preclínica de la enfermedad. Remarcablemente, sus concentraciones en plasma pueden discriminar sujetos A β positivos de aquellos A β negativos con mayor precisión que las del LCR en fases precoces de la EA. También se ha descrito que los niveles plasmáticos de GFAP, en combinación con NfL, podrían ser útiles para distinguir la DFT de la EA.

Los niveles elevados del receptor microglial TREM2 también se han encontrado elevados en el LCR de pacientes con EA desde fases tempranas de la enfermedad.

El estudio de estos procesos está actualmente en expansión, por lo que el desarrollo de marcadores gliales seguirá aportando información sobre el rol de la inflamación en las enfermedades neurodegenerativas.

- **α -sinucleína:** una de las copatologías que acompañan con más frecuencia a la neuropatología de la EA son las inclusiones de α -sinucleína, en forma de cuerpos de Lewy. La α -sinucleína es el componente principal de los cuerpos de Lewy, el sustrato neuropatológico de la EP y de la demencia con cuerpos de Lewy. Pueden encontrarse de forma aislada, pero coexisten junto a la EA en torno a un 30-40% de los casos, contribuyendo también al deterioro cognitivo.

Los niveles de α -sinucleína pueden detectarse en el LCR y están disminuidos en casos de EP, demencia con cuerpos de Lewy y atrofia multisistema; sin embargo, dado el grado de solapamiento que existe con los obtenidos en controles sanos, la determinación de α -sinucleína no puede ahora mismo utilizarse en la clínica práctica.

El reciente desarrollo de ensayos basados en la técnica de agregación de semillas, como el RT-QuIC (real-time quaking-induced conversion), ha hecho posible la detección de formas patológicas de proteínas en el LCR. En concreto, estos tienen una sensibilidad y especificidad del 90% para detectar EP y enfermedad con cuerpos de Lewy (ECL) en poblaciones con parkinsonismo o demencia con confirmación neuropatológica. El RT-QuIC de α -sinucleína también puede predecir enfermedades con cuerpos de Lewy (ECL, EP) con alta sensibilidad y especificidad en pacientes con trastorno del sueño REM idiopático y diferenciar entre estas enfermedades y la atrofia multisistema.

- **Proteína 43 de unión a ADN de TAR (TDP-43):** otra de las copatologías frecuentes que pueden coexistir con la EA y contribuir al deterioro cognitivo son los depósitos de proteína TDP-43. Esta proteína está implicada en la mayoría de los casos de ELA, DFT y cambios neuropatológicos asociados a la encefalopatía de predominio límbico relacionada con la edad (*limbic-*

predominant age-related TDP-43 encephalopathy -LATE-), que a menudo puede simular una EA.

- **Barrera hematoencefálica.** La ratio albúmina LCR/plasma es un marcador que refleja la integridad de la barrera hematoencefálica y se ha encontrado elevado en la mayoría de las demencias neurodegenerativas, independientemente de la patología EA.
- **Daño vascular:** recientemente se ha descrito que sPDGFR- β podría ser un marcador de daño de los pericitos capilares y sus niveles en el LCR se asocian a una peor función cognitiva.

Conclusiones

- Para la correcta evaluación del deterioro cognitivo en la práctica clínica, es necesario llevar a cabo una evaluación clínica que incluya una anamnesis, una exploración neurológica, una analítica sanguínea y una prueba de imagen cerebral que descarte causas tratables de deterioro cognitivo. En este contexto, hay situaciones concretas en las que se considera apropiada la determinación de biomarcadores en el LCR con el fin de confirmar o descartar el diagnóstico clínico de sospecha. Los biomarcadores pueden ayudar, pero nunca sustituir, a la evaluación exhaustiva diagnóstica del deterioro cognitivo. Los clínicos deben comprender el significado y las limitaciones de los biomarcadores para poder interpretarlos correctamente en su contexto clínico.
- Los biomarcadores core de la EA en el LCR (disminución de A β 42 o ratio A β 42/A β 40 y elevación de p-tau y t-tau) son útiles la práctica clínica para establecer el diagnóstico de la EA.
- El campo de la investigación de los biomarcadores está avanzando rápidamente y está permitiendo profundizar en la caracterización de las enfermedades neurodegenerativas. En los últimos años se han alcanzado progresos muy prometedores en el desarrollo de biomarcadores plasmáticos, especialmente las distintas isoformas de p-tau, con el potencial de ser incluidos próximamente en la práctica clínica.

Bibliografía

- Alcolea D, Pegueroles J, Muñoz L, Camacho V, López-Mora D, Fernández-León A, et al. Agreement of amyloid PET and CSF biomarkers for Alzheimer's disease on Lumipulse. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019 Sep;6(9):1815-24. [\[Pubmed\]](#)
- Alcolea D, Delaby C, Muñoz L, Torres S, Estellés T, Zhu N, et al. Use of plasma biomarkers for AT(N) classification of neurodegenerative dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Nov;92(11):1206-14. [\[Pubmed\]](#)
- Alcolea D, Beeri MS, Rojas JC, Gardner RC, Lleó A. Blood Biomarkers in Neurodegenerative Diseases: Implications for the Clinical Neurologist. *Neurology*. 2023 Mar 6;10.1212/WNL.0000000000207193. Epub ahead of print. [\[Pubmed\]](#)
- Ashton NJ, Janelidze S, Al Khleifat A, Leuzy A, van der Ende EL, Karikari TK, et al. A multicentre validation study of the diagnostic value of plasma neurofilament light. *Nat Commun*. 2021 Jun 7;12(1):3400. [\[Pubmed\]](#)
- Ashton NJ, Puig-Pijoan A, Milà-Alomà M, Fernández-Lebrero A, García-Escobar G, González-Ortiz F, et al. Plasma and CSF biomarkers in a memory clinic: Head-to-head comparison of phosphorylated tau immunoassays. *Alzheimers Dement*. 2022 Nov 12. Epub ahead of print. [\[Pubmed\]](#)
- Ashton NJ, Pascoal TA, Karikari TK, Benedet AL, Lantero-Rodríguez J, Brinkmalm G, et al. Plasma p-tau231: a new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology. *Acta Neuropathol*. 2021 May;141(5):709-24. [\[Pubmed\]](#)
- Beatino MF, De Luca C, Campese N, Belli E, Piccarducci R, Giampietri L, et al. α -synuclein as an emerging pathophysiological biomarker of Alzheimer's disease. *Expert Rev Mol Diagn*. 2022 Apr;22(4):411-25. [\[Pubmed\]](#)
- Benedet AL, Milà-Alomà M, Vrillon A, Ashton NJ, Pascoal TA, Lussier F, et al.; Translational Biomarkers in Aging and Dementia (TRIAD) study, Alzheimer's and Families (ALFA) study, and BioCogBank Paris Lariboisière cohort. Differences Between Plasma and Cerebrospinal Fluid Glial Fibrillary Acidic Protein Levels Across the Alzheimer Disease Continuum. *JAMA Neurol*. 2021 Dec 1;78(12):1471-83. [\[Pubmed\]](#)
- Delaby C, Estellés T, Zhu N, Arranz J, Barroeta I, Carmona-Iragui M, et al. The A β 1-42/A β 1-40 ratio in CSF is more strongly associated to tau markers and clinical progression than A β 1-42 alone. *Alzheimers Res Ther*. 2022 Feb 1;14(1):20. [\[Pubmed\]](#)
- Dulewicz M, Kulczyńska-Przybik A, Mroczko P, Kornhuber J, Lewczuk P, Mroczko B. Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer's Disease in Clinical Practice: The Role of CSF Biomarkers during the Evolution of Diagnostic Criteria. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 2;23(15):8598. [\[Pubmed\]](#)
- Ferrer R, Zhu N, Arranz J, Porcel I, El Bounasri S, Sánchez O, et al. Importance of cerebrospinal fluid storage conditions for the Alzheimer's disease diagnostics on an automated platform. *Clin Chem Lab Med*. 2022 Apr 12;60(7):1058-63. [\[Pubmed\]](#)

- Giampietri L, Belli E, Beatino MF, Giannoni S, Palermo G, Campese N, et al. Fluid Biomarkers in Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Disorders: Toward Integrative Diagnostic Frameworks and Tailored Treatments. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Mar 24;12(4):796. [\[Pubmed\]](#)
- Hampel H, Shaw LM, Aisen P, Chen C, Lleó A, Iwatsubo T, et al. State-of-the-art of lumbar puncture and its place in the journey of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2022 Jan;18(1):159-77. [\[Pubmed\]](#)
- Hansson O, Edelmayer RM, Boxer AL, Carrillo MC, Mielke MM, Rabinovici GD, et al. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2022 Dec;18(12):2669-86. [\[Pubmed\]](#)
- Hansson O. Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Nat Med*. 2021 Jun;27(6):954-63. [\[Pubmed\]](#)
- Iranzo A, Fairfoul G, Ayudhaya ACN, Serradell M, Gelpi E, Vilaseca I, et al. Detection of α -synuclein in CSF by RT-QuIC in patients with isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a longitudinal observational study. *Lancet Neurol*. 2021 Mar;20(3):203-12. [\[Pubmed\]](#)
- Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):257-62. [\[Pubmed\]](#)
- Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al.; Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):535-62. [\[Pubmed\]](#)
- Karikari TK, Ashton NJ, Brinkmalm G, Brum WS, Benedet AL, Montoliu-Gaya L, et al. Blood phospho-tau in Alzheimer disease: analysis, interpretation, and clinical utility. *Nat Rev Neurol*. 2022 Jul;18(7):400-18. [\[Pubmed\]](#)
- Karikari TK, Benedet AL, Ashton NJ, Lantero Rodríguez J, Snellman A, Suárez-Calvet M, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Diagnostic performance and prediction of clinical progression of plasma phospho-tau181 in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Mol Psychiatry*. 2021 Feb;26(2):429-42. [\[Pubmed\]](#)
- Keshavan A, Pannee J, Karikari TK, Rodríguez JL, Ashton NJ, Nicholas JM, et al. Population-based blood screening for preclinical Alzheimer's disease in a British birth cohort at age 70. *Brain*. 2021 Mar 3;144(2):434-49. [\[Pubmed\]](#)
- Mattsson N, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of Plasma Neurofilament Light With Neurodegeneration in Patients With Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2017 May 1;74(5):557-66. [\[Pubmed\]](#)
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263-9. [\[Pubmed\]](#)

- Milà-Alomà M, Ashton NJ, Shekari M, Salvadó G, Ortiz-Romero P, Montoliu-Gaya L, et al. Plasma p-tau231 and p-tau217 as state markers of amyloid- β pathology in preclinical Alzheimer's disease. *Nat Med.* 2022 Sep;28(9):1797-801. Erratum in: *Nat Med.* 2022 Sep 13. [\[Pubmed\]](#)
- Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Doré V, et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature.* 2018 Feb 8;554(7691):249-54. [\[Pubmed\]](#)
- Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, Zetterberg H, Lopera F, Stomrud E, et al. Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA.* 2020 Aug 25;324(8):772-81. [\[Pubmed\]](#)
- Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2021 Apr 24;397(10284):1577-90. [\[Pubmed\]](#)
- Schindler SE. Fluid Biomarkers in Dementia Diagnosis. *Continuum (Minneap Minn).* 2022 Jun 1;28(3):822-33. [\[Pubmed\]](#)
- Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, Mawuenyega KG, Li Y, Gordon BA, et al. High-precision plasma β -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology.* 2019 Oct 22;93(17):e1647-e1659. [\[Pubmed\]](#)
- Shahnawaz M, Mukherjee A, Pritzkow S, Méndez N, Rabadia P, Liu X, et al. Discriminating α -synuclein strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Nature.* 2020 Feb;578(7794):273-7. [\[Pubmed\]](#)
- Shaw LM, Arias J, Blennow K, Galasko D, Molinuevo JL, Salloway S, et al. Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018 Nov;14(11):1505-21. [\[Pubmed\]](#)
- Simrén J, Elmgren A, Blennow K, Zetterberg H. Fluid biomarkers in Alzheimer's disease. *Adv Clin Chem.* 2023;112:249-81. [\[Pubmed\]](#)
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):280-92. PMID: [\[Pubmed\]](#)
- Suárez-Calvet M, Karikari TK, Ashton NJ, Lantero Rodríguez J, Milà-Alomà M, Gispert JD, et al.; ALFA Study. Novel tau biomarkers phosphorylated at T181, T217 or T231 rise in the initial stages of the preclinical Alzheimer's continuum when only subtle changes in A β pathology are detected. *EMBO Mol Med.* 2020 Dec 7;12(12):e12921. [\[Pubmed\]](#)
- Zhu N, Santos-Santos M, Illán-Gala I, Montal V, Estellés T, Barroeta I, et al. Plasma glial fibrillary acidic protein and neurofilament light chain for the diagnostic and prognostic evaluation of frontotemporal dementia. *Transl Neurodegener.* 2021 Dec 10;10(1):50. [\[Pubmed\]](#)

Caso clínico

Se trata de una mujer de 70 años, natural de Badajoz, que acude sola una primera visita en la Unidad de Memoria derivada por su médico de atención primaria por fallos de memoria de un año de evolución. Vive con su marido que tiene problemas respiratorios y de movilidad.

Antecedentes personales

Dislipemia. No refiere alergias medicamentosas conocidas, no tiene hipertensión ni diabetes. No tiene hábitos tóxicos (ni alcohol ni tabaco). No ha requerido ninguna valoración neurológica previa. Otros antecedentes de interés: histerectomía, quistes ováricos. Cirugía de apendicitis, hernia inguinal.

Tratamiento habitual

Simvastatina.

Social

- **Escolaridad:** universitaria, diplomada en trabajo social.
- **Profesión:** trabajadora social. Actualmente jubilada.
- **Aficiones:** le gusta pintar aunque hace 8 años que no practica, ahora lo está retomando, pero lo hace peor que hace unos años.
- **Funcionalidad:** es totalmente autónoma para las actividades básicas de la vida diaria, pero refiere mayor dificultad para realizar algunas instrumentales complejas. Se mantiene activa, realiza las tareas del hogar y sale a caminar todas las semanas.

Antecedentes familiares

Su madre y su abuelo materno presentaron demencia no filiada. Ambos iniciaron clínica aproximadamente a los 70 años. La madre falleció con 89 y el abuelo con 76. Tiene una tía materna que inició con clínica a los 80 años y falleció con 85 años aproximadamente.

Tiene poco contacto con la familia paterna y no puede concretar sus antecedentes.

Son 7 hermanos en total (3 hermanos por parte de madre y 4 de padre). Todos los hermanos por parte de padre han fallecido. Tiene una hermana con un trastorno psiquiátrico de larga evolución.

Tiene 2 hijos, uno de ellos con leucemia.

Enfermedad actual

La principal queja es dificultad para localizar objetos en su entorno cotidiano (por ejemplo, en su casa). Presenta un aparente síndrome amnésico con gradiente temporal, olvida hechos y conversaciones recientes, pierde objetos y los tiene que buscar porque no recuerda dónde los ha guardado. Actualmente, debe anotar sus citas para no olvidarlas. La paciente refiere que los síntomas han progresado en el último año y que además tiene mayor dificultad para realizar operaciones aritméticas, así como apraxia ideomotora (por ejemplo, el otro día no sabía cómo usar la lavadora). Refiere una relativa preservación del lenguaje, leve dificultad para encontrar la palabra que busca; en la consulta se observa una relativa preservación del lenguaje, su discurso es prolijo en detalles y en ocasiones tangencial. Sin aparentes problemas de orientación temporoespacial, no presenta episodios de desorientación. También ha notado que pinta peor.

Destaca que el primer síntoma cognitivo que notó fueron los fallos de memoria.

En cuanto a su estado de ánimo, refiere estar algo más decaída y apática. No tiene tanta energía ni ganas de hacer cosas como antes y manifiesta sentirse sola. No refiere sintomatología psicótica.

Reporta un buen descanso nocturno.

No refiere alteración de la marcha, temblor ni caídas.

Exploración

- Exploración subjetiva del lenguaje: discurso sin alteraciones.
- Oculomotor: no muestra restricciones oculomotoras.
- Motor: no claro síndrome rígido-acinético.
- Gerstmann: no presenta apraxia ideomotora.

Además de la visita clínica, se le propone a la paciente y a su familia participar en el estudio etiológico de biomarcadores para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Dicho estudio incluye pruebas de laboratorio como análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y análisis sanguíneo completo, una prueba de neuroimagen para el estudio estructural del cerebro (resonancia magnética) y pruebas de medicina nuclear para el estudio del metabolismo cerebral (tomografía por emisión de positrones -PET- de amiloide y PET de glucosa).

Pruebas complementarias

- **Exploración neuropsicológica:**
 - Idioma materno: castellano.
 - Lateralidad: diestra.
 - Nivel de estudios: diplomada.
 - Años de educación: 16.

Se realiza una exploración neuropsicológica de las funciones cognitivas superiores que incluye los test neuropsicológicos que se muestran en la **Tabla 1**.

Test	PD	Pe	Observación
Rastreo inicial			
MMSE ajustado (/30)	26	-	Normal
T@M (/50)	33	-	Alterado
IDDD (/99)	39 (16 + 23)	-	Autónoma
GDS-Depresión (/30)	12	-	Depresión leve
Praxis constructiva			
Figuras CERAD (/11)	9	PC: 8	Normal
Gnosis visual			
Poppelreuter 1 (/5)	5	-	Normal
Poppelreuter 2 (/5)	5	-	Normal
VOSP-localización números (/10)	10	16	Normal
Lenguaje			
BNT (/60)	54	10	Normal
Comprensión TB (/15)	15	-	Normal
Memoria de trabajo			
Dígitos (directos)	5	9	Normal
Dígitos (inversos)	4	11	Normal
Dígitos (total)	13	12	Normal

Test	PD	Pe	Observación
Memoria verbal			
FCSRT de Buschke (versión A)			
Recuerdo libre (E 1) (/16)	6	11	Normal
Recuerdo libre total (inmed) (/48)	16	7	Límite
Recuerdo total (inmed) (/48)	32	6	Alterado
Recuerdo libre (diferido) (/16)	6	7	Límite
Recuerdo total (diferido) (/16)	11	6	Alterado
Lista de palabras del CERAD			
Curva de aprendizaje	3-4-7	-	Normal-bajo
Recuerdo (/10)	1	PC: 4	Alterado
Reconocimiento (/20)	16	PC: 18	Alterado
Memoria visual			
Figuras CERAD recuerdo (/11)	5	PC: 7	Alterado
Función ejecutiva			
Fluencia fonética ("p")	25	16	Normal
Fluencia semántica (animales)	23	11	Normal
TMT A (s)	45" (0 errores)	10	Normal
TMT B (s)	138" (0 errores)	8	Normal
Test reloj (orden verbal) (/10)	7,5	PC: 6	Normal
Conducta			
NPI-Q-total (/180)	0	-	Normal
Total SBOC (/42)	0	-	Normal

Tabla 1. Test neuropsicológicos.

Las **conclusiones de neuropsicología** son las siguientes:

La señora B. C. A., de 70 años de edad, es remitida para la valoración de las funciones cognitivas superiores por quejas subjetivas de pérdida de memoria. Acude a la visita acompañada de su marido.

Durante la evaluación la paciente se muestra correcta y colaboradora en todo momento, mantiene un adecuado nivel de vigilancia, está conectada con el entorno y se muestra tranquila.

Actualmente, la exploración neuropsicológica realizada muestra un deterioro cognitivo ligero (GDS: 3; CDR: 0,5) con leve alteración de la memoria verbal y visual episódica (recuerdo diferido total mostrando poco beneficio de las pistas semánticas o del reconocimiento). El resto de las áreas cognitivas evaluadas (orientación, lenguaje, función ejecutiva, praxis visuoconstructivas, función visuoespacial, función visuoperceptiva) se encuentran preservadas.

A nivel conductual, se observa labilidad emocional en relación con los problemas de salud de su hijo y se objetivan síntomas de depresión leve

según la escala de depresión geriátrica (GDS = 12). Su esposo no reporta sintomatología neuropsiquiátrica de ningún tipo.

A nivel funcional, la paciente es autónoma para las actividades diarias básicas de la vida diaria, con una mínima interferencia en las instrumentales más complejas. La propia paciente refiere un ligero abandono de la vida social y de algunas aficiones (por ejemplo, la pintura).

- **Test bioquímicos:** la paciente presenta una analítica sanguínea sin alteraciones. TSH y factores de maduración normales.

Tras descartar contraindicaciones y tras la firma de los consentimientos informados, se realiza punción lumbar, sin incidencias. Se recogen 0,5 mL de LCR en tubo cónico y estéril con tapón de rosca para análisis de glucosa, proteínas y recuento celular, y además 1 mL de LCR en tubo de 10 mL de polipropileno para análisis de biomarcadores de enfermedad de Alzheimer (A β 1-42, A β 1-40, fosfo-tau y total-tau). Dicho tubo se centrifuga a 2.000 g $\times$ 10 min a temperatura ambiente y se hacen 2 alícuotas de 0,5 mL en tubos de 2 mL de polipropileno. Las muestras se congelan a -80°C hasta el momento de su análisis. Es importante que el tiempo desde que se realiza la punción hasta que se almacena la muestra no supere las 2 horas. En la analítica del LCR la paciente presenta los resultados recogidos en la **Tabla 2**.

Magnitud	Unidades	Resultado	Valores de referencia
Glucosa	mmol/L	3,6	2,2-3,9
Proteínas totales	g/L	0,36	0,15-0,45
Recuento celular	cél./mm ³	0	0
Puntos de corte			
A β 1-42 (Lumipulse®)	pg/mL	448	> 916
A β 1-42/A β 1-40	pg/mL	0,042	> 0,062
Fosfo-tau (Lumipulse®)	pg/mL	75	< 63
Total-tau (Lumipulse®)	pg/mL	408	< 456

Tabla 2. Resultados de la analítica del líquido cefalorraquídeo.

- Pruebas de neuroimagen:
 - Resonancia magnética (Figura 1).

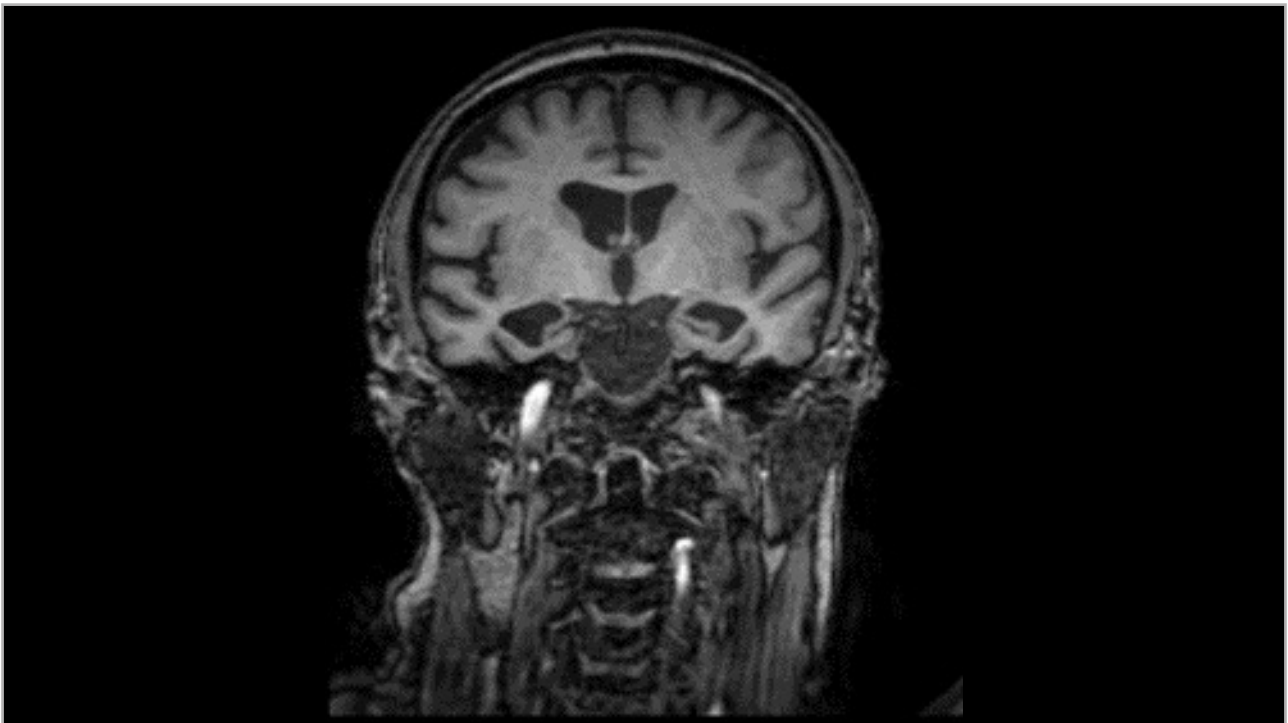


Figura 1. Resonancia magnética. Corte coronal. Ligera atrofia regional temporal medial. Prominencia ventricular leve por atrofia subcortical. Sin otras alteraciones significativas. Conclusiones: estudio óptimo para la valoración de la imagen. FAZEKAS: 1; EADC: 3; GCA: 1; Koedam: 1.

- **PET-18-F-florbetapir**, para la detección de proteína amiloide (**Figura 2**).

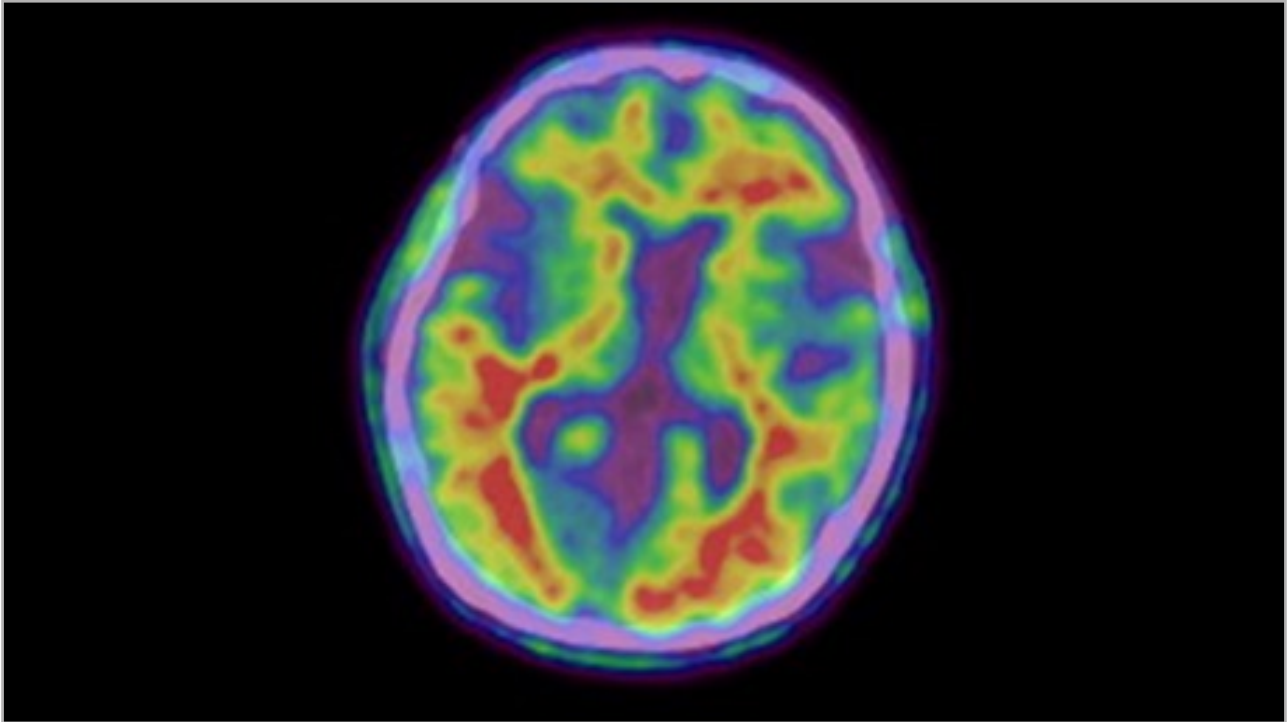


Figura 2. Tomografía por emisión de positrones (PET)-18-F-florbetapir (FBP), para la detección de proteína amiloide, corte axial. En la PET-FBP, los colores cálidos indican mayor captación del trazador y los colores fríos una menor captación de este. El estudio muestra un aumento de captación de trazador en distintas áreas corticales, con pérdida de contraste entre la captación en zonas de sustancia gris y sustancia blanca y con extensión frontal, parietal y temporal bilateral. Conclusión: estudio positivo para la presencia de placas de amiloide corticales.

- **PET-18-F-fluorodesoxiglucosa (FDG) (Figura 3).**

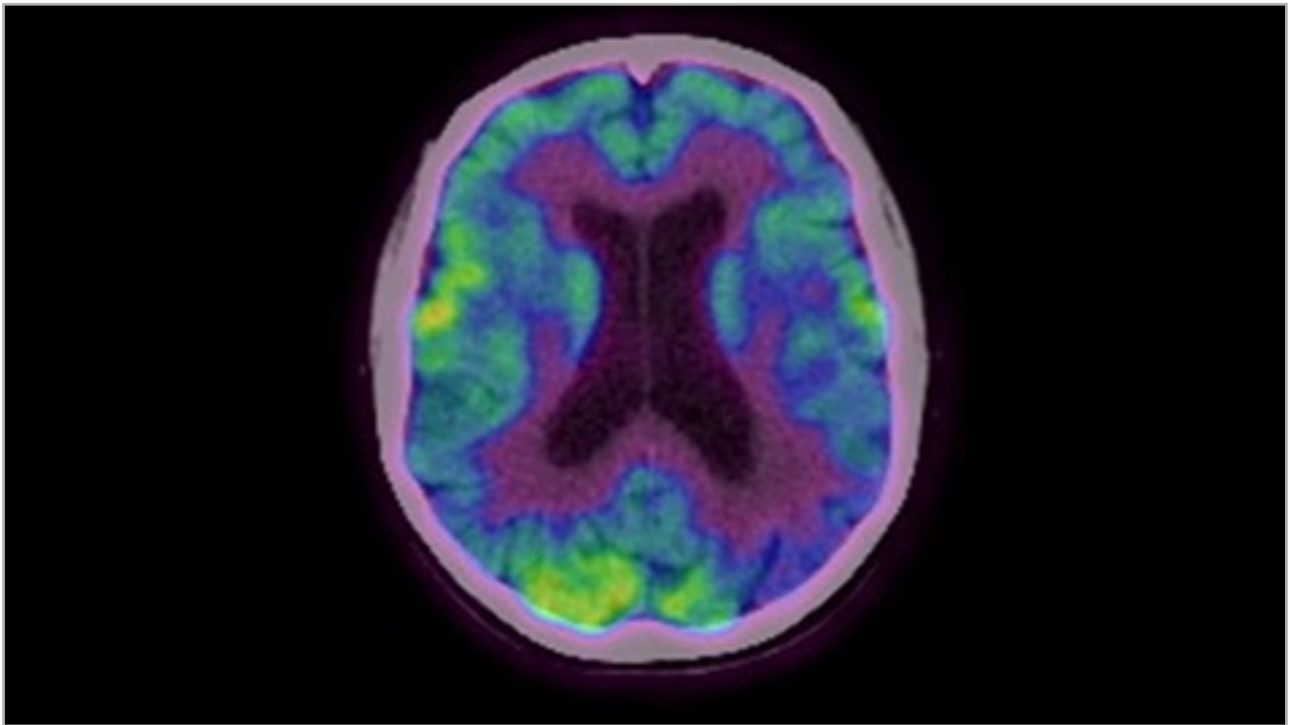


Figura 3. Tomografía por emisión de positrones (PET)-18-F-fluorodesoxiglucosa, corte axial. En la PET-FDG, los colores vivos indican mayor captación del trazador y los colores apagados una menor captación. Se aprecia disminución difusa del metabolismo en la corteza cerebral, mayor en la región parietotemporal bilateral, especialmente la izquierda, con preservación de la actividad del radiotrazador en la corteza motora y el lóbulo occipital. También se aprecia menor actividad de la glucosa marcada en la corteza cingulada posterior. Conclusión: estudio sugestivo de hipometabolismo cerebral.

Orientación diagnóstica

En el presente caso se encuentran los siguientes hallazgos:

- En la anamnesis, olvidos y despistes que se han repetido con más frecuencia en el último año.
- En la exploración neuropsicológica se observa un déficit mnésico de perfil temporal-posterior, con preservación del resto de los dominios cognitivos evaluados.
- En las pruebas de laboratorio, se detectan valores alterados (disminuidos) de la ratio $A\beta 1-42/A\beta 1-40$, así como valores elevados de fosfo-tau (p-tau) y total-tau (t-tau). El perfil del LCR es sugestivo de una enfermedad de Alzheimer.
- En las pruebas de imagen, la resonancia magnética muestra atrofia temporal medial, la PET-florbetapir es sugestiva de presencia de placas de amiloide y la PET-FDG es sugestiva de hipometabolismo.

Con todo ello, se informa a la paciente y a su marido de un proceso neurodegenerativo por enfermedad de Alzheimer en fase inicial.

Se inicia tratamiento farmacológico con donepezilo (inhibidor de la acetilcolinesterasa) a una dosis de 5 mg/día durante 2 meses y posterior incremento a 10 mg/día si hay una buena tolerancia del fármaco (dosis de mantenimiento) y se aconseja seguimiento clínico en la unidad y se ofrece la participación en ensayos clínicos farmacológicos.