

Biomarcadores de laboratorio en la enfermedad de Alzheimer: avances recientes e implantación en un hospital de tercer nivel

Laboratory biomarkers in Alzheimer's disease: recent advancements and implementation in a tertiary care hospital

Paloma Menéndez-Valladares^{1,2*}, Félix Sánchez-Fernández³, Israel Olivas-Martínez¹, Fernando F. Ortega-Ortega³, Rafael Pérez-Noguera³, Jose M. López-Domínguez³, Antonio León-Justel¹ y Félix Viñuela-Fernández³

¹UGC Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla; ²Comisión de Neuroquímica y Enfermedades Neurológicas, Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEMEDLAB); ³UGC Neurología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. España

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa crónica que se caracteriza por la acumulación excesiva de proteína beta-amiloide y de proteína Tau fosforilada. Es una enfermedad multifactorial asociada con múltiples factores de riesgo, incluyendo el envejecimiento. Presenta varias etapas: fase preclínica asintomática, deterioro cognitivo leve y demencia. Actualmente se emplean para el diagnóstico biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR): proteína amiloide A β 42, ratio A β 42/A β 40, proteína Tau total (t-Tau), y proteína Tau fosforilada (p-Tau181). El diagnóstico se basa en la clasificación biológica de la enfermedad, mediante el sistema AT(N): A, depósitos de A β -A β (PET amiloide, proteínas en LCR [A β 42 y ratio A β 42/A β 40]); T, Tau PET y LCR p-Tau; N, pruebas de imagen y LCR t-Tau, neurofilamentos de cadena ligera (NfL); I, inflamación, proteína ácida fibrilar glial (GFAP). La proteína p-Tau217 en plasma es uno de los biomarcadores emergentes más prometedores en la EA. La variante plasmática de p-Tau es la que mejor concordancia presenta entre plataformas. En la actualidad, la EA no tiene cura. La FDA ha aprobado recientemente dos fármacos, donanemab y lecanemab, que han demostrado su eficacia en la eliminación de la placa A β y en la ralentización del deterioro cognitivo, pero no están exentos de efectos secundarios.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer. Proteína amiloide. p-Tau217. Donanemab. Lecanemab.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a chronic neurodegenerative disease characterized by excessive accumulation of beta-amyloid protein and phosphorylated Tau protein. It is a multifactorial disease associated with multiple risk factors including aging. It presents several stages: asymptomatic preclinical phase, mild cognitive impairment, and dementia. Cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers are currently used for diagnosis: amyloid A β 42 protein, A β 42/A β 40 ratio, total Tau protein (t-Tau), and phosphorylated Tau protein (p-Tau181). Diagnosis is based on the biological classification of the disease, using the AT(N) I system: A, A β -A β deposits (amyloid PET, CSF proteins [A β 42 and A β 42/A β 40 ratio]); T, Tau PET and CSF p-Tau; N, imaging tests and CSF t-Tau, neurofilament light chain (NfL); I, inflammation, glial fibrillary acidic protein (GFAP). Plasma p-Tau217 protein is one of the most promising emerging biomarkers in AD. It is the plasma variant of p-Tau with the best cross-platform concordance. Currently, AD has no cure. FDA has recently approved two drugs, donanemab and lecanemab, which have demonstrated efficacy in clearing plaque A β and slowing cognitive decline but are not without side effects.

Keywords: Alzheimer disease. Amyloid protein. p-Tau217. Donanemab. Lecanemab.

*Correspondencia:

Paloma Menéndez-Valladares

E-mail: palomamenva@gmail.com

1577-8843 / © 2025. Kranion. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 29-05-2025

Fecha de aceptación: 28-06-2025

DOI: 10.24875/KRANION.M25000107

Disponible en internet: 22-08-2025

Kranion. 2025;20(Supl 1):12-22

www.kranion.es

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa crónica con mecanismos fisiopatológicos bien definidos, que afecta sobre todo al lóbulo temporal medial y a las estructuras neocorticales asociativas. Se caracteriza por la acumulación excesiva de proteína beta-amiloide (A β) y de proteína Tau fosforilada, así como el daño y destrucción neuronal¹. Las placas neuríticas y los ovillos neurofibrilares representan los sellos patognomónicos de la EA, y están relacionados respectivamente con la acumulación del péptido A β en los tejidos cerebrales, y con los cambios citoesqueléticos que surgen de la hiperfosforilación de la proteína Tau asociada a los microtúbulos en las neuronas.

En la década de 2010, considerada la era de los biomarcadores, se realizaron importantes progresos en la identificación de marcadores biológicos *in vivo* en la EA. Se mejoró la capacidad y precisión de medir los niveles de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR). En concreto, los niveles de A β (el principal constituyente de la placa) y de proteína Tau (un constituyente de la maraña neurofibrilar), indicativos de la patología cerebral de la EA².

Conforme nos acercamos al final de la década actual, el dogma de que «la amiloidosis es la EA» está dando paso a un concepto más amplio de la enfermedad. Dado que la patología Tau está más firmemente asociada con el deterioro clínico y cognitivo que la patología amiloide, y puede acumularse en regiones susceptibles antes que la del amiloide, los estudios de intervención farmacológica se están enfocando hacia las vías que alteran Tau². Con el mayor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad también cobra importancia en la última década el papel de la actividad glial, de manera que los nuevos criterios diagnósticos de la Alzheimer Association ya no hacen solo mención a los marcadores A/T/N, sino que incluyen la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) como biomarcador I (inflamación)³.

Según el momento de inicio de los síntomas podemos clasificar la EA en:

- EA de inicio precoz o familiar (poco frecuente) (30-65 años), antecedentes familiares, involucración de la proteína precursora del amiloide (APP), presenilina-1 (PSEN1) y presenilina-2 (PSEN2).
- EA de inicio tardío (forma común) (> 65 años), puede involucrar apolipoproteína E e4 (APOE e4).

Factores de riesgo

La EA es una enfermedad multifactorial, y se asocia con múltiples factores de riesgo⁴. El 40% de los casos

de EA se pueden atribuir a 12 factores de riesgo modificables: diabetes *mellitus* (DM), hipertensión arterial (HTA), obesidad, tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, sedentarismo, depresión, inactividad cognitiva, hipoacusia, aislamiento social, traumatismo craneoencefálico y contaminación atmosférica¹. En un estudio reciente desarrollado en Reino Unido, en el que se han incluido 40.000 pacientes con análisis previo de imagen cerebral, se identificaron como factores de riesgo modificables más significativos la DM, la frecuencia del consumo de alcohol y la exposición al dióxido de nitrógeno (indicador indirecto de la contaminación atmosférica)⁵.

El factor de riesgo más importante de la EA es el envejecimiento. Los individuos más jóvenes rara vez padecen esta enfermedad, y la mayoría de los casos de EA tienen un inicio tardío que comienza después de los 65 años.

El 70% de los casos de EA están relacionados con factores genéticos: la mayoría de los casos presentan un patrón de herencia autosómico dominante y mutaciones en los genes dominantes, como APP, PSEN-1, PSEN-2 y APOE⁴.

Un factor de riesgo genético habitual en la EA esporádica de aparición tardía es el alelo de tipo ϵ 4 del gen de la apolipoproteína E (portador de colesterol de lipoproteínas de baja densidad). Situado en el cromosoma 19, se ha descubierto que el alelo APOE ϵ 4 está presente en el 50-60% de los pacientes con EA (frente al 20-25% de los adultos mayores sanos), independientemente de que tengan o no antecedentes familiares de demencia⁶. Recientemente se ha descrito que la homocigosis APOE e4 puede suponer no solo un factor de riesgo para la enfermedad, sino una forma genéticamente determinada⁷.

Los trastornos relacionados con algunas patologías crónicas como las enfermedades cardiovasculares, la obesidad y la DM, entre otras, aumentan el riesgo de EA. La DM, la obesidad y la HTA son muy prevalentes en la población y pueden acelerar la neurodegeneración y perpetuar la carga de la enfermedad. Según la tendencia global, alrededor del 20% de la población mundial será obesa en 2030. La inflamación periférica, concomitante con la obesidad y la DM, también está directamente relacionada con la EA, como demuestran las mayores concentraciones plasmáticas y del sistema nervioso central (SNC) de interleucina (IL) 6, IL-1 β y factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con esta demencia⁸. Asimismo, la alteración de la acción de la insulina puede provocar la acumulación de A β y reducir la degradación de la proteína Tau⁹.

La EA comparte múltiples factores de riesgo con el ictus, como la HTA, tabaquismo, DM y genotipo e4 de APOE, y coexisten en determinados pacientes. La EA suele caracterizarse por la angiopatía amiloide cerebral, que eleva significativamente el riesgo de ictus hemorrágico¹⁰.

Epidemiología

La demencia ocupa el séptimo lugar entre las diez principales causas de muerte en el mundo, según el informe 2020 de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Según el Observatorio Global de la Demencia (sigla en inglés GDO) de la OMS, en el año 2020 más de 55 millones de personas en el mundo padecían demencia. Con el envejecimiento progresivo de la población se espera un crecimiento exponencial en los próximos años, que podría alcanzar una cifra global de 152 millones de casos en el año 2050¹¹.

Según estimaciones de la Sociedad Española de Neurología (SEN), en España hay 800.000 personas que padecen EA, lo que implica el 60% de los casos de demencia. Además, casi un tercio de los pacientes no están diagnosticados. Según datos del Instituto Nacional de Estadística recogidos en la *Encuesta de discapacidad, autonomía personal y situaciones de dependencia 2023. Población residente en centros*, en el año 2023 un total de 48.783 personas fueron diagnosticadas de EA¹².

La EA está infradiagnosticada, principalmente en las fases tempranas de la enfermedad, donde los síntomas son leves. En un estudio reciente realizado en EE.UU., se estimó que solo el 8% de los pacientes con un deterioro cognitivo leve (DCL) habían sido diagnosticados¹³.

Diagnóstico

La EA progresa a lo largo de un proceso continuo, que comienza con una fase en la que no hay síntomas, pero sí evidencias de biomarcadores de EA (EA preclínica). A continuación progresa a una fase en la que hay anomalías cognitivas menores (DCL) y/o alteraciones neuroconductuales (deterioro conductual leve), y finalmente desemboca en la demencia. El diagnóstico precoz de la EA es esencial para facilitar el desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad y de prevención secundaria antes de la aparición de los síntomas.

Los criterios diagnósticos se basan en información clínica. En un síndrome tan complejo como la EA es necesario establecer una definición biológica de la patología basada en biomarcadores que reflejen la

neuropatología subyacente. Las primeras manifestaciones clínicas se relacionan con la memoria, el lenguaje y el pensamiento. Se cree que las alteraciones cerebrales causantes comienzan 20 años antes de la aparición de los primeros síntomas. Con el tiempo, se dañan más neuronas y se afectan más zonas del cerebro, por lo que es clave poder establecer un diagnóstico temprano. El tiempo de supervivencia es dependiente de la edad (empeorando en mayores de 65 años), y de las comorbilidades (DM, enfermedad renal)¹⁴.

Es importante establecer un diagnóstico diferencial y descartar aquellos síntomas similares que no progresarán a EA: depresión, apnea del sueño, delirios, efectos secundarios de la medicación, enfermedad de Lyme, alteraciones tiroideas, afecciones cardíacas, tumores cerebrales, déficit de determinadas vitaminas y exceso de consumo de alcohol¹⁴.

Es importante considerar si el deterioro cognitivo está relacionado con la edad o se debe a una demencia asociada a EA. Signos de demencia por EA¹⁴:

- Pérdida de memoria que altera la rutina diaria (olvido de información adquirida recientemente).
- Retos a la hora de planificar o resolver problemas (dificultad para concentrarse y más tiempo para hacer las mismas tareas).
- Dificultad para realizar tareas familiares.
- Confusión con el tiempo o el lugar.
- Dificultad para comprender imágenes visuales y relaciones espaciales.
- Nuevos problemas con las palabras al hablar o escribir.
- Extravío de objetos y pérdida de la capacidad de recordar lo ocurrido.
- Disminución o falta de juicio.
- Retirada del trabajo o de las actividades sociales.
- Cambios en el estado de ánimo, la personalidad y el comportamiento.

En 2018, el Instituto Nacional para el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA) desarrollaron un esquema de trabajo para la clasificación biológica de la EA, el sistema AT(N). Con este esquema de trabajo se armoniza el uso de biomarcadores para identificar y realizar la estadificación del Alzheimer, incluyendo tres categorías de biomarcadores con los que se identifican ocho perfiles biológicos¹⁵ (Tabla 1). Las tres categorías de biomarcadores incluyen:

- Depósitos de Aβ-Aβ (A): tomografía por emisión de positrones (PET) amiloideo o estudio de biomarcadores en LCR: Aβ42 y Aβ42/Aβ40.
- Agregados de Tau hiperfosforilada (T): Tau PET y p-Tau en LCR.

- Neurodegeneración o daño neuronal (N): resonancia magnética (RM) estructural, PET de fluorodesoxiglucosa (FDG), Tau total (t-Tau) en LCR y proteína de cadena ligera de neurofilamentos (NfL).

La evaluación del perfil de AT(N) se realiza mediante biofluidos, como el LCR, o técnicas de imagen, como la tomografía por emisión de positrones (PET) (Tabla 2).

Las evidencias actuales sobre la historia natural de la EA en las personas asintomáticas de riesgo con marcadores biológicos positivos son insuficientes para predecir el posterior deterioro cognitivo y la demencia¹⁸. En 2023 se introdujo una revisión de los criterios diagnósticos de la EA teniendo en cuenta los recientes avances en la comprensión de la dinámica temporal de los biomarcadores. Mientras que el amiloide y la Tau siguen destacando en el diagnóstico y la estadificación de la patología, considerándose los marcadores *core*, el marcador «N» de neurodegeneración ha quedado relegado a un segundo plano junto a la aparición del marcador I. Además, la NIA-AA recomendó incluir los biomarcadores sanguíneos entre los criterios diagnósticos³.

Tabla 1. Perfiles y categorías de biomarcadores en la EA

Perfiles AT(N)	Categoría del biomarcador
A-T-N-	Biomarcadores normales
A+T-N-	Cambios patológicos de la EA
A+T+N- A+T+N+	EA
A+T-N+	EA y cambios patológicos concomitantes sospechosos de no ser EA
A-T+N- A-T-N+ A-T+N+	Cambios patológicos no relacionados con EA

EA: enfermedad de Alzheimer.
Traducida y modificada de Abdul Manap et al., 2024¹⁶.

Recientemente, se ha publicado un documento de consenso avalado por la SEN en el que se pone de manifiesto el estado actual de los biomarcadores en sangre para la EA. Dada la alta evidencia recogida en la bibliografía, se resalta la importancia del empleo de biomarcadores en sangre sin demora en las unidades de demencia especializadas. Para ello se recomienda establecer puntos de corte locales. La p-Tau217 es la proteína con los resultados más prometedores y dispone de inmunoanálisis automatizados, lo que facilita su incorporación a la práctica clínica habitual. Desde el grupo de trabajo se recomienda su incorporación progresiva, y se desaconseja actualmente que estos biomarcadores sustituyan al análisis de LCR o a la PET amiloide (pruebas de referencia)¹⁹.

Biomarcadores de fluidos corporales

Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo

El marcador diagnóstico ideal para la EA debería cumplir al menos tres requisitos básicos:

- Reflejar los cambios neurobiológicos esenciales posteriores al proceso de la enfermedad.
 - Ser validado mediante estudios *post mortem*, asumiendo los hallazgos neuropatológicos como criterios de referencia.
 - Ser medible lo antes posible en el proceso continuo de la enfermedad, idealmente en fases presintomáticas.
- Además, como requisitos adicionales, incluyen ser no invasivos y sencillos de realizar, precisos y fiables, y adecuados para los cribados a gran escala²⁰.

Dada su inmediata proximidad al tejido cerebral, el LCR constituye una fuente óptima para la identificación de biomarcadores en la EA. Los cambios patológicos que ocurren en el cerebro se reflejan de manera precisa y temprana en el LCR²¹.

Tabla 2. Clasificación de la enfermedad de Alzheimer basada en el sistema AT(N)

	Fluidos biológicos		Pruebas de imagen
	LCR	Plasma	
A (depósitos de amiloide)	↓ Aβ ₄₂ ↓ ratio Aβ ₄₂ /Aβ ₄₀	No se observan alteraciones	PET amiloide (PIB, ¹⁸ F-florbetapir)
T (agregados de tau hiperfosforilada)	↑ T-tau ↑ p-tau	↑ T-tau	PET tau (¹⁸ F-flortaucipir, ¹⁸ F-R0-948)
N (neurodegeneración)	↑ T-tau ↑ NfL	↑ NfL	PET-FDG RM

Aβ: proteína beta amiloide; FDG: fluorodesoxiglucosa; LCR: líquido cefalorraquídeo; NfL: neurofilamentos de cadena ligera; T-tau: proteína tau total; p-Tau: proteína tau hiperfosforilada; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética (estructural).
Modificada de Janeiro et al., 2020¹⁷.

Los principales biomarcadores diagnósticos descritos hasta la fecha son Aβ42 en el LCR, junto con Tau total (t-Tau) y Tau fosforilada (p-Tau). Los pacientes con EA presentan concentraciones bajas de Aβ42, y altas concentraciones de t-Tau y p-Tau en el LCR²².

Este patrón de biomarcadores del LCR, conocido como la «firma de la enfermedad de Alzheimer», refleja las principales características fisiopatológicas de la enfermedad. Su validez se ha confirmado en estudios *post mortem*, y actualmente es el patrón de estudio más empleado en la práctica clínica.

Se han publicado varios estudios que reflejan la elevada precisión diagnóstica (> 85%) del patrón de LCR para distinguir entre el envejecimiento normal y el diagnóstico de EA, así como un elevado valor predictivo positivo (> 90%). Los pacientes que no muestran déficits progresivos a lo largo del tiempo presentan un patrón de biomarcadores en el LCR muy similar al de los adultos mayores sanos. Estos conjuntos de datos han sido reproducidos por grupos de investigación de todo el mundo y en estudios de metaanálisis²³.

El análisis del LCR tiene limitaciones en cada etapa. Antes del análisis, la forma de obtener y manejar las muestras (punción lumbar, manipulación de las muestras y almacenamiento de alícuotas) puede variar mucho. Durante el análisis se emplean distintas técnicas (ELISA y técnicas múltiples) que, aunque precisas internamente (5-10% de variación intralaboratorio), generan resultados muy diferentes entre laboratorios (20-30% de variación interlaboratorio), lo que dificulta la comparación. Después del análisis, la falta de consenso en la definición de valores normales para pacientes y controles dificulta la interpretación de los resultados²⁴.

La categorización de los biomarcadores en el marco de la NIA-AA de 2018 asumió la equivalencia de los biomarcadores de LCR y de imagen dentro de cada categoría AT(N). Sin embargo, la investigación ha demostrado consistentemente que esta asunción no siempre se verifica. En concreto, los ratios AB42/AB40 y pTau/AB42 son los que han demostrado una mayor tasa de correlación con la PET amiloide, cercana al 90%, lo que demuestra el mejor uso potencial de los biomarcadores en combinación que por separado²⁵.

En la actualización de 2024 de los criterios de la NIA-AA, los biomarcadores se dividen en tres categorías principales: biomarcadores que reflejan directamente el daño cerebral causado por la EA; los que indican procesos patológicos que ocurren en enfermedades cerebrales; y los que señalan otras enfermedades no relacionadas con la EA. La revisión también

Tabla 3. Uso de los biomarcadores de LCR y plasma divididos por categorías

	LCR	Plasma
Diagnóstico		
A: proteinopatía Aβ	-	-
T ₁ : p-tau y t-tau	-	p-tau217
Ratios de interés	p-tau181/Aβ42 t-tau/Aβ42 Aβ42/40	% p-tau217
Estadio, pronóstico, indicador del efecto del tratamiento biológico		
T ₁ : p-tau y t-tau	-	p-tau217
Ratios de interés	p-tau181/Aβ42 t-tau/Aβ42 Aβ42/40	% p-tau217
T ₂ : proteinopatía tau	MTBR-tau243, otras formas de p-tau (p-tau205), fragmentos tau no fosforilados de la región media	MTBR-tau243, otras formas de p-tau (p-tau205)
N: lesión, disfunción o degeneración del neuropilo	NfL	NfL
I: inflamación (activación astrocítica)	GFAP	GFAP
Identificación de copatología		
N: lesión, disfunción o degeneración del neuropilo	NfL	NfL
S: α-sinucleína	αSyn-SAA	-

αSyn-SAA: ensayo de amplificación de semillas de alfa-sinucleína; Aβ: proteína beta amiloide; GFAP: proteína ácida fibrilar glial; LCR: líquido cefalorraquídeo; MTBR: región de unión a microtúbulos; NfL: neurofilamentos de cadena ligera; T-tau: proteína tau total; p-Tau: proteína tau hiperfosforilada.

Traducida y modificada de Jack et al., 2024²⁶.

incluye tres nuevas categorías de biomarcadores: mecanismos inflamatorios/inmunitarios (I), lesión cerebral vascular (V) y alfa-sinucleinopatía (S)²⁶ (Tabla 3). Las correlaciones temporales son diferentes en todo el espectro de biomarcadores T. Los fragmentos fosforilados de la región media (Tau fosforilada [p-Tau] 181, 217 y 231) se vuelven anormales más o menos al mismo tiempo que la PET de amiloide y antes que la PET de Tau. La secreción de fragmentos de Tau fosforilados en residuos específicos puede representar una reacción sobre las placas de Aβ, y puede vincular la proteinopatía Aβ con la proteinopatía Tau temprana²⁶.

Inicialmente, la medición de amiloide β 42, t-Tau y p-Tau en LCR se realizaba mediante plataformas de ELISA. La introducción de plataformas de inmunoensayo «totalmente automatizadas» como Elecsys® (Roche), Lumipulse® (Fujirebio), y Atellica® (Siemens) supuso un avance significativo, permitiendo reducir la variabilidad analítica entre laboratorios²⁷.

Se plantea un esquema de estadificación de solo fluidos, con cuatro etapas que reflejan la siguiente secuencia temporal de aparición de proteínas Tau patológicas: p-Tau181, 217 o 231, seguido de pT205, posteriormente se observa MTBR-Tau243, y finalmente, los fragmentos Tau de dominio medio no fosforilados²⁶.

Biomarcadores en sangre

La accesibilidad de los biomarcadores en sangre es crucial para abordar las limitaciones de la PET amiloide y del LCR en el diagnóstico y seguimiento de la EA. Aunque la información sobre su rendimiento aún está en desarrollo, la capacidad de realizar pruebas a gran escala y su potencial uso en atención primaria (AP) hacen que los biomarcadores sanguíneos sean una promesa real en un futuro próximo, con la previsión de su inclusión en las guías de práctica clínica en los próximos años²⁸.

La plataforma de inmunoensayo ultrasensible *Single Molecule Array* (SIMOA) ha marcado un avance significativo en la detección de biomarcadores de EA en sangre. Su capacidad para cuantificar concentraciones extremadamente bajas, del orden de picomolar, la distinguen. SIMOA emplea tecnología de recuento digital y se ha aplicado en el análisis de A β 42, t-Tau, p-Tau y NfL en plasma. Cabe destacar que estudios basados en espectrometría de masas han demostrado ser más sensibles que ensayos tradicionales como ELISA²⁷.

Las concentraciones plasmáticas de A β 42/A β 40 disminuyen con el progreso del estado clínico y pueden utilizarse para identificar precozmente la afección. Uno de los principales problemas que plantea la concentración plasmática de A β 42/A β 40 es la escasa diferencia observada entre los individuos A β positivos y los A β negativos. La relación A β 42/A β 40 se reduce solo en un 8-15% en plasma en comparación con el 40-60% en LCR debido a la expresión periférica de A β ²⁹. El cociente plasmático A β 42/A β 40, especialmente combinado con la edad y el estado APOE e4, diagnostica con precisión la amiloidosis cerebral y se ha sugerido su uso en el cribado de individuos cognitivamente normales para la amiloidosis cerebral²⁷.

Los inmunoensayos actuales para p-Tau se dirigen a sitios fosforilados en los dominios N-terminal y medio

de la proteína Tau, ya que estos fragmentos son más solubles y se liberan al torrente sanguíneo con mayor facilidad que la Tau C-terminal, propensa a agregarse. Valores elevados de p-Tau181 en plasma se asocian con un mayor riesgo de desarrollar patología de la EA en individuos cognitivamente normales o con DCL. Además, la p-Tau181 plasmática puede predecir la conversión a EA hasta ocho años antes del fallecimiento y, en combinación con A β 42 y los NfL, pueden anticipar la aparición clínica de la enfermedad.

La p-Tau217 plasmática muestra un mayor cambio de plegamiento entre EA y controles comparado con la p-Tau181 y supera en precisión diagnóstica a la p-Tau181 y NfL plasmáticas para EA, aunque es comparable a p-Tau y Tau PET del LCR. También se correlaciona significativamente con amiloide cerebral, PET Tau y PET-FDG. A pesar de la baja concentración sanguínea de p-Tau, los avances recientes en su medición son prometedores^{27,29}.

Se han identificado varios sitios de fosforilación en Tau durante la progresión de la enfermedad. Las formas p-Tau217, p-Tau181 y p-Tau231 aparecen en ovillos neurofibrilares y alrededor de placas A β . La p-Tau217 destaca como biomarcador superior a la p-Tau181 debido a su asociación más estrecha con la gravedad de la EA y su capacidad para diferenciarla de otras patologías relacionadas, ya que se encuentra en mayor concentración en cerebros de pacientes con EA.

La p-Tau217 se asocia con la región CA1 del hipocampo, relacionándose con la pérdida neuronal y la formación de ovillos. Detecta con precisión la patología amiloide y Tau, siendo comparable al LCR y superando a la p-Tau181 y la p-Tau231 en amiloide-PET³⁰. Los niveles plasmáticos de p-Tau217 pueden fluctuar tanto dentro de un mismo individuo como entre diferentes personas en función de factores ajenos a la EA, como el índice de masa corporal, la edad o el sexo, lo que representa una posible limitación para su aplicación en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. Asimismo, diversas comorbilidades, incluyendo ictus, infarto de miocardio y enfermedad renal crónica, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de p-Tau217, reduciendo su precisión diagnóstica en el contexto de la EA³⁰ (Fig. 1).

La última evidencia con pTau217 demuestra que es posible medirla en plasma de forma fiable con métodos automatizados como Lumipulse®, lo que sin duda puede aumentar su disponibilidad en centros. Estos estudios muestran unas tasas de correlación por encima del 90% con el LCR cuando se emplean dos puntos de corte (uno para positividad y otro para negatividad, con una zona de resultados indeterminados intermedia)^{31,32}.

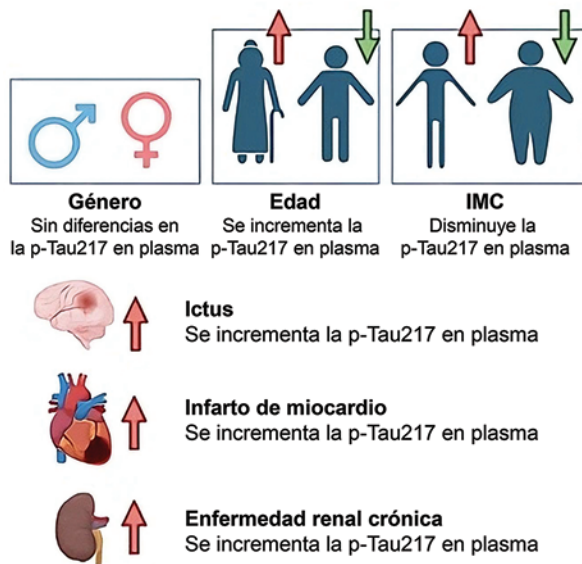


Figura 1. Influencia de diversos factores demográficos y comorbilidades en las concentraciones plasmáticas de p-tau217 (creada mediante <https://BioRender.com>). IMC: índice de masa corporal.

El aumento de NfL en plasma puede anticipar la neurodegeneración cerebral, asociándose con atrofia futura, hipometabolismo y deterioro cognitivo, aunque no es específico de la causa de la enfermedad. Por otro lado, los valores plasmáticos o séricos de GFAP se elevan en la EA, mostrando una fuerte asociación con la patología amiloide cerebral, pero no con la agregación de Tau. Tanto el NfL como el GFAP plasmáticos están vinculados a componentes cerebrales específicos, lo que resalta su potencial como biomarcadores clave de enfermedades del SNC²⁷.

El cociente A β 42/A β 40 mostró un efecto temprano positivo, mientras que el NfL surge como marcador en fases tardías. La combinación del cociente A β 42/A β 40 y los niveles de GFAP mejora la especificidad para identificar individuos con deterioro cognitivo que progresan a EA, superando el uso exclusivo de la puntuación MMSE y los datos demográficos básicos³³.

Los análisis de sangre destacan frente al LCR y los biomarcadores de imagen por su carácter no invasivo, menor coste y reducido impacto en pacientes y sistemas sanitarios. Los estudios sobre p-Tau217 presentan mayor precisión diagnóstica y son de gran utilidad para evaluar la respuesta a tratamientos antiamiloides. Las nuevas técnicas analíticas de alta sensibilidad permiten detectar biomarcadores en concentraciones extremadamente bajas (femtomolar: 1×10^{-15} molar), aunque su utilidad clínica requiere que el cambio porcentual supere el margen del error analítico total¹⁹.

Otros biomarcadores

Se han descrito biomarcadores no plasmáticos, como los obtenidos para el LCR y las imágenes PET, que son útiles para el diagnóstico temprano de la EA³⁴.

BIOMARCADORES OFTALMOLÓGICOS

La retina, como parte del SNC, experimenta cambios patológicos tempranos en la enfermedad. La variación en el grosor medio de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) podría ser un marcador útil para la detección precoz.

BIOMARCADORES SALIVALES

La saliva es un fluido del que se pueden tomar muestras fácilmente y de forma no invasiva. Valores anormales de biomarcadores salivales pueden indicar la disfunción de los nervios colinérgicos conectados al hipotálamo en etapas tempranas de la EA. La deposición de A β en el hipotálamo reduce la lactoferrina salival, correlacionándose con la PET amiloide y destacando su relevancia en la detección precoz.

BIOMARCADORES RESPIRATORIOS

En las primeras fases de la enfermedad, el estrés oxidativo mitocondrial genera alcanos y ácidos grasos volátiles de cadena corta que se exhalan a través de los pulmones y pueden detectarse en sangre. Su análisis ofrece un enfoque prometedor para investigar trastornos metabólicos.

BIOMARCADORES URINARIOS

La orina puede reflejar estados patológicos mediante metabolitos relacionados con colesterol, nucleósidos, aminos y azúcares, útiles para diferenciar el DCL que progresa a EA. Además, valores elevados de ApoC3, lipoproteína asociada al riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y DM2, y biomarcadores de aminoácidos y neurotransmisores desregulados en orina se asocian con EA.

Biomarcadores de imagen

El estudio de deterioro cognitivo, desde la perspectiva de la neuroimagen, puede valorarse de forma anatómica/estructural (estática) o de forma funcional (dinámica) tras la administración de radiotrazadores³⁵.

Resonancia magnética craneal

Constituye la técnica estructural más empleada para el diagnóstico de la EA en práctica clínica. Su utilidad radica en la capacidad para detectar y caracterizar las alteraciones morfológicas típicas de la EA, como la atrofia del lóbulo temporal medial o el adelgazamiento del cíngulo posterior³⁶. Entre los parámetros con mayor valor predictivo de progresión de DCL a EA se encuentran la reducción del volumen de sustancia gris en el hipocampo y parahipocampo, y la presencia de un patrón de atrofia difusa de predominio posterior³⁷.

La RM funcional es una técnica dinámica que permite evaluar la actividad cerebral a partir de los cambios en el flujo sanguíneo cerebral, medidos mediante la señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD). Esto posibilita el estudio de los patrones de conectividad funcional entre distintas regiones cerebrales. Desde etapas iniciales de la EA, se han evidenciado alteraciones en la denominada red por defecto, implicada en procesos de autorreferencia y memoria³⁸.

PET-FDG

Permite evaluar la actividad metabólica cerebral mediante la administración de un radiotrazador análogo de la glucosa. La disminución del metabolismo regional detectada con esta técnica es interpretada como una pérdida funcional, y el patrón de hipometabolismo cerebral identificado se suele correlacionar con el fenotipo clínico. En EA, las regiones más comúnmente afectadas incluyen el lóbulo temporal medial y las áreas parietales laterales, en contraste con el envejecimiento normal, donde no se observa un patrón específico bien definido^{35,39}.

PET amiloide

Se basa en el uso de radiofármacos como el PIB (*Pittsburgh Compound B*) o el 18F-florbetapir, con una alta afinidad por las placas amiloides. Se han establecido valores de referencia para tratar de distinguir entre el depósito patológico de amiloide y el fisiológico asociado al envejecimiento. En las fases tempranas de la EA, la acumulación parece concentrarse predominantemente en la corteza parietal medial³⁵.

PET Tau

Actualmente se utilizan trazadores con alta afinidad por la Tau hiperfosforilada, como el 18F-RO-948 o el

18F-flortaucipir. En pacientes con EA, los depósitos de Tau se localizan predominantemente en regiones prefrontales, temporales mediales, parietales laterales, el cíngulo posterior y la corteza occipital. Sin embargo, aún no se han establecido valores de referencia adecuados para su interpretación en práctica clínica⁴⁰.

Tratamiento

Hasta estos últimos años, el tratamiento específico de la EA ha sido puramente sintomático, sin contar con ningún tratamiento que modificara la historia natural de la enfermedad. Estos primeros tratamientos se dividen en dos grupos: los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) y la memantina, y siguen vigentes muchos años después de su aprobación (el último fue la memantina en 2003).

Los IACE (donepezilo, rivastigmina, galantamina) siguen la hipótesis colinérgica, donde la neurodegeneración produciría un déficit de acetilcolina en el SNC, que el fármaco trataría de contrarrestar aumentando su biodisponibilidad. Su beneficio, aunque moderado, está probado, sin grandes diferencias entre ellos en cuanto a eficacia o seguridad⁴¹; sus principales diferencias son sus formas de presentación (oral y/o transdérmica en el caso de rivastigmina) y su posología. Están aprobados para fases de demencia leve a moderada.

La memantina por su parte es un antagonista de los receptores glutamatérgicos NMDA, actuando por tanto como modulador de la neuroexcitabilidad a través de la vía glutamatérgica. Al igual que los IACE ha mostrado un beneficio moderado pero probado, con impacto tanto cognitivo como conductual. Está aprobado para fases de demencia moderada a grave⁴¹. Se ha demostrado que existe beneficio en el uso combinado de IACE y memantina⁴², y de hecho recientemente se ha comercializado un comprimido combinado de donepezilo y memantina.

Con estos fármacos mostrando un beneficio moderado y sin cambiar la historia natural de la enfermedad, los esfuerzos han estado centrados los últimos años por desarrollar terapias modificadoras de la enfermedad, siendo los primeros en mostrar resultados significativos los fármacos antiamiloides, que tratan de reducir los depósitos patológicos de proteína amiloide de los cerebros afectados. El aducanumab fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en junio de 2021, siendo el primer fármaco aprobado desde 2001⁴³, aunque actualmente ya ha dejado de comercializarse.

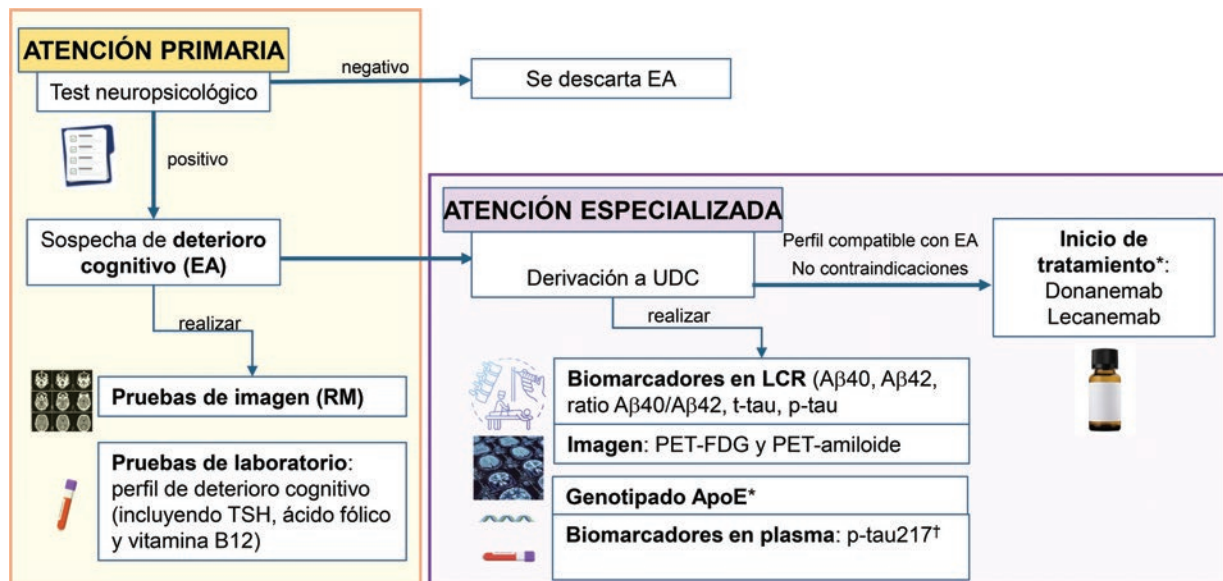


Figura 2. Desarrollo e implementación de un algoritmo diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer. Coordinación entre atención primaria y atención especializada en un hospital de tercer nivel. *El genotipado de ApoE será imprescindible en la toma de decisiones del tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer con los dos fármacos aprobados (donanemab y lecanemab). †Los biomarcadores en plasma aún no se encuentran disponibles para su uso en la práctica clínica habitual y solo se realizan en el ámbito de la investigación. EA: enfermedad de Alzheimer; LCR: líquido cefalorraquídeo; PET: tomografía por emisión de positrones; PET-FDG: tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa; TSH: hormona estimulante de la tiroides; RM: resonancia magnética; UDC: unidad de deterioro cognitivo.

El lecanemab es un anticuerpo IgG1 humanizado con alta afinidad por las protofibrillas solubles de Aβ previniendo su depósito⁴⁴, que ha sido aprobado por la FDA en enero de 2023 y recientemente autorizado por la European Medicines Agency (EMA) en noviembre de 2024. El donanemab es un anticuerpo IgG1 dirigido contra un segmento de la Aβ presente en las placas de amiloide, lo que facilita su fagocitosis⁴⁵. Fue aprobado por la FDA en julio de 2024 y por el momento no ha sido autorizado por la EMA. Ambos fármacos han sido estudiados en fases sintomáticas iniciales de la enfermedad (deterioro cognitivo leve y leve-moderado) y han demostrado no solo una reducción de los depósitos de Aβ en PET amiloide, sino un enlentecimiento del declive cognitivo asociado a la enfermedad^{44,45}.

Aunque los principales efectos adversos de las terapias anti-amiloide se relacionan con la infusión, destacan por su potencial peligrosidad las ARIA (*amyloid-related imaging abnormalities*), alteraciones en neuroimagen que se ven con mayor frecuencia tras terapias. Estas se clasifican en ARIA-E (edema), que son más frecuentes, y ARIA-H (hemorragia), y se clasifican a su vez en leves, moderadas o graves

en función de sus características radiológicas. Aunque en su mayoría son asintomáticas (en torno al 90%), ocasionalmente pueden presentarse con síntomas leves-moderados (las más frecuentes son cefalea, confusión, alteraciones visuales) o incluso graves (encefalopatía, crisis epilépticas o déficits focales), por lo que su monitorización mediante RM craneal es obligatoria. Se han desarrollado estrategias para disminuir la prevalencia de ARIA, tanto relativas a la dosificación del fármaco, como a la selección del paciente, por lo que no estaría indicado su uso en pacientes con mayor riesgo de desarrollo de ARIA: anticoagulados, más de cuatro microhemorragias basales u homocigotos para APOE ε4⁴⁶. Por este motivo, de cara a la utilización de estos fármacos será obligado el genotipado de APOE.

Implantación en un hospital de tercer nivel

El manejo actual de los pacientes con deterioro cognitivo en nuestro centro se caracteriza por la ausencia de un patrón único en el flujo de pacientes y por la variabilidad en los intervalos entre visitas. Algunos pacientes son derivados directamente desde la

consulta de AP a la unidad de deterioro cognitivo (UDC), mientras que otros pasan previamente por la consulta de neurología general. Es recomendable que antes de la primera cita en la UDC, los pacientes hayan realizado pruebas de imagen, como RM. Asimismo, resulta fundamental contar con un «perfil de deterioro cognitivo» en las pruebas solicitadas al laboratorio desde AP, que incluya la determinación de hormona estimulante de la tiroides, ácido fólico y vitamina B12, antes de la derivación a la UDC.

La detección del deterioro cognitivo en fases iniciales requiere una evaluación neuropsicológica desde AP. Es esencial optimizar y unificar los procedimientos de cribado en estos pacientes, dado que actualmente existe una considerable variabilidad en función del médico de AP que realiza la valoración inicial.

Para un diagnóstico preciso de la EA, es imprescindible establecer un protocolo para la PET-FDG y la PET amiloide. Con la aprobación de nuevos tratamientos como el donanemab y el lecanemab, será crucial realizar la determinación de biomarcadores en LCR y el genotipado de APOE e4. Para responder al aumento de la demanda de pruebas de cribado asociadas a estos tratamientos y ofrecer alternativas a la punción lumbar, el estudio de biomarcadores en sangre, como la p-Tau217, jugará un papel clave, una vez que se disponga de mayor evidencia científica y su uso sea incorporado en las guías clínicas (Fig. 2).

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

Conflicto de intereses

Los autores no comunican conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para este trabajo no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de

inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Parums DV. A review of the current status of disease-modifying therapies and prevention of Alzheimer's disease. *Med Sci Monit.* 2024;30:e945091.
2. Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's disease: past, present, and future. *J Int Neuropsychol Soc.* 2017;23(9-10):818-31.
3. Chen Y, Al-Nusaif M, Li S, Tan X, Yang H, Cai H, et al. Progress on early diagnosing Alzheimer's disease. *Front Med.* 2024;18(3):446-64.
4. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules.* 2020;25(24):5789.
5. Manuella J, Min J, McCarthy P, Alfaro-Almagro F, Lee S, Smith S, et al. The effects of genetic and modifiable risk factors on brain regions vulnerable to ageing and disease. *Nat Commun.* 2024;15(1):2576.
6. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, et al. Apolipoprotein-E - High-avidity binding to B-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90:9649-53.
7. Fortea J, Pegueroles J, Alcolea D, Belbin O, Dols-Icardo O, Vaqué-Alcázar L, et al. APOE4 homozygosity represents a distinct genetic form of Alzheimer's disease. *Nat Med.* 2024;30(5):1284-91.
8. Patel V, Edison P. Cardiometabolic risk factors and neurodegeneration: a review of the mechanisms underlying diabetes, obesity and hypertension in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2024;95(6):581-9.
9. Mielke MM, Fowler NR. Alzheimer disease blood biomarkers: considerations for population-level use. *Nat Rev Neurol.* 2024;20(8):495-504.
10. Behl T, Kaur I, Sehgal A, Khandige PS, Imran M, Gulati M, et al. The link between Alzheimer's disease and stroke: a detrimental synergism. *Ageing Res Rev.* 2024;99:102388.
11. You J, Guo Y, Wang YJ, Zhang Y, Wang H-F, Wang L-B, et al. Clinical trajectories preceding incident dementia up to 15 years before diagnosis: a large prospective cohort study. *Mol Psychiatry.* 2024;29(10):3097-105.
12. Enfermedades crónicas diagnosticadas por sexo y edad. Población con discapacidad [Internet]. España: Instituto Nacional de Estadística (INE); 2023 [accedido el 19 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?tpx=66870>
13. Liu Y, Jun H, Becker A, Wallick C, Matke S. Detection rates of mild cognitive impairment in primary care for the United States Medicare population. *J Prev Alzheimers Dis.* 2024;11(1):7-12.
14. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2024;20(5):3708-821.
15. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB. NIA-AA Research frame-work: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14:535-62.
16. Abdul Manap AS, Almadodi R, Sultana S, Sebastian MG, Kavani KS, Lyenouq VE, et al. Alzheimer's disease: a review on the current trends of the effective diagnosis and therapeutics. *Front Aging Neurosci.* 2024;16:1429211.
17. Janeiro MH, Ardanaz CG, Sola-Sevilla N, Dong J, Cortés-Erice M, Solas M, et al. Biomarkers in Alzheimer's disease. *Adv Lab Med.* 2020;2(1):27-50.
18. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol.* 2021;20(6):484-96.
19. Suárez-Calvet M, Abdelnour C, Alcolea D, Mendioroz-Iriarte M, Balasa M, Morenas-Rodríguez E, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: Positioning document and usage recommendations from the Behavioral Neurology and Dementia Study Group of the Spanish Society of Neurology. *Neurología.* 2024 Nov. En prensa. ISSN 0213-4853.
20. Sociedad Española de Neurología. Documento técnico: Alzheimer y factores genéticos [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Neurología; 2019 [accedido el 4 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link280.pdf>
21. Reiber H. Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta.* 2001;310(2):173-86.
22. Sunderland T, Linker G, Mirza N, Putnam KT, Friedman DL, Kimmel LH, et al. Decreased beta-amyloid1-42 and increased Tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA.* 2003;289(16):2094-103.
23. De-Paula VJ, Radanovic M, Diniz BS, Forlenza OV. Alzheimer's disease. *Sub Cell Biochem.* 2012;65:329-52.
24. Mattsson N, Andreasson U, Persson S, Arai H, Batish SD, Bernardini S, et al. The Alzheimer's Association external quality control program for cerebrospinal fluid biomarkers. *Alzheimers Dement.* 2011;7(4):386-95.e6.
25. Campbell MR, Ashrafzadeh-Kian S, Petersen RC, Mielke MM, Syrjänen JA, van Harten AC, et al. p-Tau/Aβ42 and Aβ42/40 ratios in CSF are equally predictive of amyloid PET status. *Alzheimers Dement (Amst).* 2021;13(1):e12190.

26. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024;20(8):5143-69.
27. Mankhong S, Kim S, Lee S, Kwak HB, Park DH, Joa KL, et al. Development of Alzheimer's disease biomarkers: from CSF- to blood-based biomarkers. *Biomedicines*. 2022;10(4):850.
28. Schindler SE, Petersen KK, Saef B, Tosun D, Shaw LM, Zetterberg H, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) Foundation for the National Institutes of Health (NIH) Biomarkers Consortium Plasma A β and Phosphorylated Tau as Predictors of Amyloid and Tau Positivity in Alzheimer's Disease Project Team. Head-to-head comparison of leading blood tests for Alzheimer's disease pathology. *Alzheimers Dement*. 2024;20(11):8074-96.
29. Hunter TR, Santos LE, Tovar-Moll F, De Felice FG. Alzheimer's disease biomarkers and their current use in clinical research and practice. *Mol Psychiatry*. 2025;30(1):272-84.
30. Lai R, Li B, Bishnoi R. p-Tau217 as a reliable blood-based marker of Alzheimer's disease. *Biomedicines*. 2024;12(8):1836.
31. Arranz J, Zhu N, Rubio-Guerra S, Rodríguez-Baz Í, Ferrer R, Carmo-na-Iragui M, et al. Diagnostic performance of plasma pTau217, pTau181, A β 1-42 and A β 1-40 in the LUMIPULSE automated platform for the detection of Alzheimer disease. *Alzheimers Res Ther*. 2024;16(1):139.
32. Palmqvist S, Warmenhoven N, Anastasi F, Pilotto A, Janelidze S, Tideman P, et al. Plasma phospho-Tau217 for Alzheimer's disease diagnosis in primary and secondary care using a fully automated platform. *Nat Med*. 2025;31(6):2036-43.
33. Martino-Adami PV, Chatterjee M, Kleinedam L, Weyerer S, Bickel H, Wiese B, et al. Prognostic value of Alzheimer's disease plasma biomarkers in the oldest-old: a prospective primary care-based study. *Lancet Reg Health Eur*. 2024;45:101030.
34. Chimthanawala NMA, Haria A, Sathaye S. Non-invasive biomarkers for early detection of Alzheimer's disease: a new-age perspective. *Mol Neurobiol*. 2024;61(1):212-23.
35. Arbizu J, Garcia-Ribas G, Carrió I, Garrastachu P, Martínez-Lage P, Molinuevo J. Recomendaciones para la utilización de biomarcadores de imagen PET en el proceso diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia: documento de consenso SEMNIM y SEN. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2015;34(5):303-13.
36. McKay NS, Gordon BA, Hornbeck RC, Dincer A, Flores S, Keefe SJ, al. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging methods and datasets within the Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN). *Nat Neurosci*. 2023;26(8):1449-60.
37. Chandra A, Dervenoulas G, Politis M; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Neurol*. 2019;266(6):1293-302.
38. Raichle ME. The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci*. 2015;38:433-47.
39. del Pilar Rueda A, Enríquez LF. Una revisión de técnicas básicas de neuroimagen para el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas. *Biosalud*. 2018;17(2):59-90.
40. Cassinelli Petersen G, Roytman M, Chiang GC, Li Y, Gordon ML, Franceschi AM. Overview of Tau PET molecular imaging. *Curr Opin Neurol*. 2022;35(2):230-9.
41. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: review of NICE technology appraisal guidance TA217. Londres: NICE; 2011 [actualizado 2016].
42. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, et al. EFNS-ENS/EAN guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2015;22(6):889-98.
43. Dhilon S. Aducanumab: first approval. *Drugs*. 2021;81(12):1437-43.
44. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9-21.
45. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAIL-BLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;330(6):512-27.
46. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Greenberg S, et al. Lecanemab: appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis*. 2023;10(3):362-77.