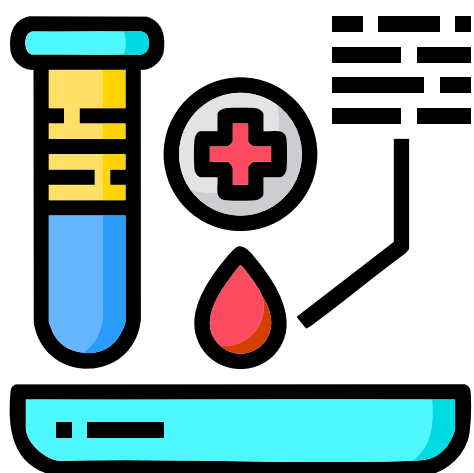




# webinar

## ENCUENTRO CON EXPERTOS



### Alzheimer y biomarcadores: Lo que la sangre y el LCR nos pueden decir



**Ponente:**

**Dr. Daniel Alcolea**

Neurólogo de la Unidad de Memoria del Hospital de Sant Pau, Barcelona

**JUEVES 24 DE ABRIL DE 2025**



Red de Agentes Activos en la  
DETECCIÓN PRECOZ DEL  
**ALZHEIMER**



**A continuación presento al experto que hoy nos acompaña, el Dr. Daniel Alcolea. Él es neurólogo en la unidad de memoria del Hospital San Pau de Barcelona. Su investigación se centra en el estudio de marcadores bioquímicos en enfermedades neurodegenerativas con más de 190 publicaciones en revistas internacionales indexadas y más de 250 comunicaciones en congresos nacionales e internacionales. Su trabajo ha tenido un impacto significativo en la validación e implementación de la práctica clínica de los biomarcadores, tanto en líquido céfaloraquídeo como en plasma. Además de su labor investigadora, el doctor Alcolea es profesor asociado clínico en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, tutor de residentes en formación y colabora activamente como ponente en congresos y conferencias científicodocentes y divulgativas. Por favor, Daniel, ya puedes comenzar tu ponencia.**

Bueno, muchísimas gracias, María Ángeles, y en especial, gracias a CEAFA en general por organizar esos encuentros, porque creo que son fundamentales y que es una labor fantástica de divulgación. Y efectivamente voy a hablar de Alzheimer y Biomarcadores porque realmente en los últimos años ha habido grandísimos avances en el diagnóstico de la enfermedad y voy a intentar resumirlos de la manera un poco más comprensible posible para hacer llegar un poco estos avances. Creo que no hace falta insistir mucho en este foro porque todo el mundo que está aquí está muy concienciado con la enfermedad, pero sí que creo que es importante poner en contexto la magnitud de lo que estamos hablando y es que cada 3 segundos se estima que hay un diagnóstico nuevo de una persona con demencia y las estimaciones dicen que afecta a una de cada ocho personas por encima de los 65 años y a una de cada tres por encima de los 85 años. Es decir, que realmente es un problema de salud acuciante porque, aparte de todas las causas de demencia, la enfermedad de Alzheimer es con diferencia la causa más frecuente.

Realmente en los últimos años hemos ido viendo titulares en la prensa diferentes noticias relacionadas con el Alzheimer, algunas de ellas con diagnóstico, otras sobre tratamientos. La última de ellas es muy reciente, de hace apenas unos días en la que la Comisión Europea autoriza finalmente un fármaco antiamiloide para frenar el deterioro de la enfermedad de Alzheimer, lo cual es una magnífica noticia. Y lo que voy a intentar en esta presentación en los próximos 25 o 30 minutos es poner en contexto algunos de esos conceptos para poder comprender mejor estas noticias y poder interpretarlas en un contexto un poco más adecuado. Y es que de entrada lo que hay es mucha confusión terminológica que dificulta también comprender muchas de estas noticias. Sabemos que términos genéricos como deterioro cognitivo o pérdida de memoria, que todavía es más específicamente un área de la cognición muy particular que es la memoria, cuando afectan a las funciones del día a día es lo que llamamos una demencia, pero es un término muy genérico también. Cuando afecta a unas edades más avanzadas es lo que llamamos una demencia senil. Y dentro de todas estas causas de deterioro cognitivo y de demencia, hay distintas enfermedades, entre las cuales se incluye la enfermedad de Alzheimer, demencia vascular y otras, y son enfermedades que causan este tipo de deterioro cognitivo o de demencia. Y es que en realidad el Alzheimer sabemos que es una enfermedad progresiva y cuando vemos una fase de demencia estamos viendo ya unas fases finales biológicamente de la enfermedad. La enfermedad se empieza a manifestar habitualmente con pérdida de memoria, suele ser el síntoma más inicial, al cual se le van sumando otro tipo de síntomas

como cambios de comportamiento, desorientación, problemas de lenguaje, alteraciones conductuales y todo esto a medida que avanza la enfermedad tiene un impacto funcional en la vida de esta persona y acaba ocasionando un estado de demencia donde la persona pierde su independencia funcional.

Pues bien, la enfermedad de Alzheimer se describió a principios del siglo XX, cuando el doctor Alzheimer describió lo que conocemos como placas de amiloide y ovillos neurofibrilares, que son los hallazgos que podemos ver en el cerebro de las personas que tienen la enfermedad si los analizamos con un microscopio. Esto fue a principios del siglo XX, pero realmente desde entonces ha habido muchísimos avances en el campo, conocemos mucho mejor la enfermedad, conocemos mucho mejor cuál es la evolución de la enfermedad. sabemos que es una enfermedad larguísima, que puede durar décadas a nivel biológico y que podemos diagnosticarla con herramientas bastante precisas, como comentaré a continuación. Porque realmente sabemos que la distribución de las placas de amiloide de los ovillos neurofibrilares tiene un patrón muy característico en el cerebro de las personas que tienen la enfermedad y a día de hoy sabemos que estas placas y estos ovillos están compuestos por unas proteínas que conocemos como betamiloide y proteína tau, que son los principales componentes de estos hallazgos neuropatológicos que podemos ver en la enfermedad.

Pues bien, ¿qué hacemos cuando alguien viene a una consulta con problemas de memoria? Seguramente muchos de los que estáis aquí habéis pasado por un proceso similar o bien vosotros o con algún familiar. Lo habitual es que hagamos primero una valoración inicial, que suele ser una entrevista detallada con pacientes y con sus acompañantes normalmente para también tener una opinión externa. Y solemos hacer algunos test para poder confirmar ese déficit objetivo de una manera un poco más clara y objetiva y poder saber qué tipo de deterioro es el que estamos viendo. Después de esta evaluación solemos hacer algunas

pruebas básicas que suelen incluir una prueba de neuroimagen para ver la estructura cerebral y sobre todo descartar posibilidades que puedan dar deterioro cognitivo como por ejemplo problemas vasculares o incluso un tumor cerebral, por ejemplo, que podría ser una causa también del deterioro cognitivo, causas

**Los biomarcadores son parámetros que pueden ser medidos en vivo**

de este estilo. Y se suele hacer también una analítica general mirando algunos parámetros que conocemos que cuando se alteran pueden dar también problemas de memoria, como por ejemplo algunas vitaminas o algunas hormonas. Esto suele ser una evaluación habitual rutinaria y hasta hace unos años nos quedábamos aquí y realmente lo único que podíamos hacer era hacer un seguimiento para ver la evolución clínica de estas personas y si constatábamos que había un empeoramiento, una progresión en los síntomas, asumíamos que el problema era neurodegenerativo, pero no teníamos ninguna prueba específica que nos pudiera ayudar a confirmar la presencia de la enfermedad. Teníamos que esperar un año, 2 años, los años que hiciera falta para realmente constatar una progresión y poder hacer el diagnóstico, porque los criterios clínicos que utilizamos los médicos para hacer el diagnóstico estaban disociados en dos. Por un lado, unos criterios clínicos basados específicamente en los síntomas, únicamente en síntomas, es decir, teníamos que objetivar los síntomas y con esto llegábamos a

un diagnóstico de probabilidad de la enfermedad. Y la única manera de hacer el diagnóstico definitivo es a través de la neuropatología, en la autopsia, es decir, ya cuando la persona había fallecido, lo cual evidentemente ya es demasiado tarde. Hoy en día el panorama ha cambiado muchísimo y tenemos acceso a lo que conocemos como biomarcadores que nos permiten hacer un diagnóstico clínico y biológico en vida y en fases incluso muy iniciales de la enfermedad. Eso es un poco en lo que voy a centrar la presentación.

¿Qué son esto de los biomarcadores? Los biomarcadores son parámetros que pueden ser medidos en vivo, es decir, no hay que esperar a hacer la autopsia para poder medirlos, y que reflejan aspectos específicos de la fisiopatología de la enfermedad. Específicamente en el campo de la enfermedad de Alzheimer, se suelen dividir en varios tipos, pero los más habituales son los marcadores que llamamos bioquímicos, que son los que podemos medir o bien en sangre o bien en líquido cefalorraquídeo o en otros fluidos corporales. Y por otro lado, los marcadores de imagen, como por ejemplo técnicas avanzadas de resonancia magnética o algunas técnicas de medicina nuclear. Yo específicamente me voy a centrar en la parte de marcadores bioquímicos que es un poco el motivo de esta presentación.

Como comentaba hace unos minutos, los componentes principales de las placas de amiloide y los ovillos neurofibrilares son la proteína amiloide, que también se conoce como beta 42, y la proteína tau, tanto en su forma total como en la forma fosforilada. Y estas proteínas tenemos la suerte, digamos así, de que se pueden medir en líquido cefalorraquídeo. El líquido cefalorraquídeo es un líquido que baña al sistema nervioso central y baña al cerebro y al cual podemos acceder a través de lo que conocemos como una punción lumbar. La punción lumbar es una técnica que se viene utilizando en neurología desde hace décadas, por no decir siglos en otros contextos y en el contexto de la enfermedad de Alzheimer sabemos que hoy en día podemos medir estas proteínas en el líquido

cefalorraquídeo y detectar la presencia o la ausencia de la enfermedad. El procedimiento de la punción lumbar es bastante sencillo y bastante rutinario en una consulta de neurología por otros motivos. Se suele hacer con anestesia local para que no moleste lo que es el pinchazo en sí. Es un proceso que no suele haber complicaciones. La complicación más frecuente que puede haber es un poco de dolor de cabeza a veces en un porcentaje muy

**La gravedad nos la da la exploración y los síntomas y los test cognitivos**

bajo de los casos, que es un dolor de cabeza que habitualmente suele responder bien a analgesia convencional, es decir, que es una prueba segura y que hacemos habitualmente para muchas otras enfermedades en el contexto de la neurología. Habitualmente cuando recogemos la muestra para hacer un diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, la solemos congelar porque los análisis de estas proteínas no suelen hacerse a diario y hay que guardar la muestra unos días hasta que hay varias para poderlas analizar todas de golpe. Y luego se suelen analizar en plataformas que hoy en día ya están completamente automatizadas y que arrojan valores muy robustos y muy reproducibles.

Como comentaba, estas proteínas se pueden medir en líquido cefalorraquídeo y lo que sabemos es que en un contexto de enfermedad de Alzheimer hay un

patrón muy característico en el cual vemos valores muy reducidos de la proteína Abeta 42 y en concreto una proporción entre la propiedad Abeta 42 y Abeta 40. Esto se reduce mucho en el líquido cefalorraquídeo de personas con enfermedad de Alzheimer y vemos una elevación de la proteína tau tanto en su forma total como en la forma que conocemos como fosforilado. Pues bien, cuando vemos este patrón de reducción de Abeta 42 y aumento de proteína tau en una persona que ya tiene síntomas compatibles con la enfermedad, esto nos da una confirmación biológica de la presencia de la enfermedad. Y sabemos que esas alteraciones ocurren en fases muy iniciales de la enfermedad, fases que incluso pueden anteceder al desarrollo de los síntomas en varios años, con lo cual es una alteración muy consistente, muy precoz y muy específica de la enfermedad.

Todo esto lo conocemos gracias a multitud de estudios que conocemos como estudios de cohortes que se han desarrollado a nivel internacional en los cuales se ha hecho seguimientos de varios pacientes y hemos podido saber cuál es la cronopatología de estas alteraciones. Como ejemplo, una de estas cohortes es la que tenemos en mi centro, en el hospital de San Pau, son estructuras que son muy similares en todas las cohortes internacionales y básicamente lo que se hace es hacer un seguimiento periódico anual o en cualquier caso periódico, en el cual se van repitiendo varias pruebas, ya sea cognitivas o de biomarcadores, y esto nos permite establecer cuál es la evolución de estos parámetros a lo largo del tiempo. Y de esta manera podemos también ver cómo son los cambios y poder comparar gente que tiene la enfermedad con gente que no la tiene y buscar parámetros muy específicos que nos permiten discriminar entre los grupos. Si alguien quiere más información, aquí en esta página web hay más información sobre nuestra cohorte.

Tenemos biomarcadores muy precisos, muy precoces, ¿cuándo los utilizamos? Porque seguramente algunos de los que estáis aquí habréis ido a una consulta de neurología y a lo mejor no se ha planteado hacer este tipo de estudios o se ha considerado que no era adecuado. En la Sociedad Española de Neurología se detallaron estas guías en las cuales se establecían unas condiciones en las cuales se consideraba que era adecuado hacer este tipo de pruebas. Debía hacerse siempre que se hubiera documentado un déficit cognitivo de manera objetiva, es decir, primero hay que documentar el déficit objetivo, no vale hacerlo en gente que no tiene síntomas y que no tiene un déficit objetivo en test a día de hoy. Cuando el diagnóstico es incierto y consideramos que hacer una punción lumbar nos puede ayudar a tener mayor certeza diagnóstica. Y también cuando consideramos que esta certeza diagnóstica o el tratamiento puedan cambiar por el resultado del marcador. Estas son unas condiciones previas que deben cumplirse para utilizar los marcadores. Y dentro de estas condiciones, las indicaciones más habituales son personas que tienen un deterioro cognitivo que llamamos leve, cuando todavía no hay un impacto funcional pero el deterioro es consistente y no tenemos conocimiento de cuál es exactamente la causa que lo está aclarando. Por lo tanto, la enfermedad de Alzheimer en fases muy iniciales podría ser una de las causas y aquí es una de las indicaciones más importantes. También en casos muy atípicos o cuando la presentación de los síntomas es mixta y podemos tener dudas desde el punto de vista clínico, el líquido cefalorraquídeo nos puede ayudar a resolver estas dudas. También en casos de demencia de inicios muy tempranos donde tener una certeza diagnóstica es especialmente relevante por las implicaciones que tiene el diagnóstico en estas fases de la vida. Pero también es claro saber cuándo no está indicado y sabemos

que no está indicado, por ejemplo, o no estaba indicado, esto veremos que a lo mejor puede cambiar, cuando los síntomas son muy típicos y la evolución es la típica. Es decir, no esperamos que el biomarcador nos vaya a aumentar especialmente la certeza diagnóstica de la enfermedad. Esto está entre paréntesis porque es probable que esto haya que revisarlo a medida que tengamos fármacos dirigidos a la fisiopatología de la enfermedad. Pero de momento las indicaciones que tenemos son estas. Tampoco está indicado para evaluar la gravedad de la demencia. La gravedad no nos la da la punción lumbar ni los biomarcadores a día de hoy. La gravedad nos la da la exploración y los síntomas y los test cognitivos. Eso es lo que nos da la gravedad del deterioro. Tampoco está indicado, como comentaba antes, en personas asintomáticas que no tengan un déficit objetivo en una exploración detallada, ni tampoco está indicado ni siquiera cuando el único motivo es el hecho de que haya una historia familiar en la enfermedad.

Ya digo, en ausencia de síntomas, a día de hoy no estaría indicado hacer este tipo de pruebas. Tampoco, evidentemente para usos legales o usos no médicos en general como de coberturas de seguros o etcétera, evidentemente eso tampoco es una indicación.

**Disponemos de marcadores muy buenos para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer**

Nosotros en el hospital de San Pau cuando proponemos hacer una punción lumbar a los pacientes que vienen a la consulta, siempre nos gusta explicarles cuáles son las posibilidades de resultado una vez vengán después a la visita de

resultado y para que sepan un poco cuál es la expectativa que tenemos sobre esta prueba. Y les explicamos que un resultado negativo excluye prácticamente al 100% la posibilidad de que los déficits se deban a una enfermedad de Alzheimer. Pero también les dejamos muy claro que estos resultados no descartan otras enfermedades incluso neurológicas o incluso degenerativas que puedan ser menos frecuentes y que normalmente dan otro tipo de síntomas, pero que no se detectan con esta prueba a día de hoy. Y esto a veces puede ser una posibilidad diagnóstica también. También les decimos que un resultado positivo sería una confirmación biológica de la presencia de la enfermedad y que en el contexto clínico de esa persona habitualmente esto confirma el diagnóstico de la enfermedad en fases bien prodrómicas, es decir, muy iniciales o ya en fases de demencia. Y también les decimos que hay un porcentaje que en nuestra experiencia es alrededor de un 15% en los cuales el resultado no acaba de ser concluyente, bien porque los marcadores no son concordantes entre ellos o bien porque están muy cercanos a los puntos de corte establecidos por el laboratorio, tenemos menos certeza de que sean claramente positivos o negativos. En nuestra experiencia de estos casos, es un grupo muy heterogéneo en el cual se pueden incluir multitud de diagnósticos y lo que solemos hacer en estas situaciones es hacer un seguimiento clínico o a veces valorar hacer pruebas adicionales para valorar otras posibilidades diagnósticas principalmente.

Hemos hablado de los marcadores en líquido cefalorraquídeo. Pero bien, para ello hay que hacer una punción lumbar, como comentaba, que es una prueba que es segura y que la llevamos haciendo muchísimo tiempo, pero evidentemente sería mucho mejor poder tener un marcador que estuviera disponible en sangre. Y la realidad es que hace pocos años, y esto es un artículo científico pu-

blicado hace apenas 10 años, donde se consideraba que esto era prácticamente ciencia ficción, que todos los intentos que había habido para medir las proteínas, tanto amiloide como la proteína tau en sangre, no habían dado resultados y no permitían distinguir la presencia de la enfermedad. Esto ya digo, hace escasos 10 años, pero ha cambiado. Bueno, esto principalmente ha sido por varias barreras que han ido cambiando en los últimos años. Por un lado, sabemos que las proteínas derivadas del cerebro que en líquido cefalorraquídeo está en una concentración relativamente abundante, cuando las queremos medir en sangre, la concentración que tienen es mucho más baja. Aparte están diluidas en un magma de proteínas procedentes de otros órganos del cuerpo que tienen una concentración mucho más alta, lo cual hace más difícil también su detección y pueden estar contaminadas por otros tejidos que también pueden producir estas proteínas y podemos no saber si estamos detectando la proteína derivada del cerebro o de otro órgano corporal. Pues bien, todas estas alteraciones, barreras, se han ido salvando en los últimos años porque se han desarrollado técnicas mucho más sensibles que permiten medir concentraciones muy bajas de determinadas proteínas. Conocemos mucho mejor las dianas que tenemos que medir, y la proteína específica que tenemos que medir para saber que sea específico del sistema nervioso central. Y hemos aprendido mucho también del uso de los biomarcadores en líquido de cefalorraquídeo durante más de una década, casi dos décadas, en lo cual hemos aprendido mucho el manejo de los biomarcadores, con lo cual se ha acelerado mucho también el conocimiento de marcadores en sangre y esto ha permitido acelerar mucho su desarrollo. Y uno de los marcadores que primero vio la luz y que a lo mejor os resulta familiar es ese que conocemos como cadena ligera de neurofilamentos que es una proteína que se expresa exclusivamente en neuronas, es decir, que su origen es exclusivamente neuronal y que sabemos que aumenta tanto en líquido cefalorraquídeo como en sangre en múltiples enfermedades neurológicas, en el Alzheimer también, pero también en otras enfermedades como, por ejemplo, la esclerosis múltiple o incluso un traumatismo craneal o otras enfermedades neurodegenerativas. Cualquier afectación que afecta al sistema nervioso puede aumentar los niveles en líquido cefalorraquídeo y sabemos que se puede detectar también en plasma y de una manera también muy sensible. Sin embargo, no es específica de la enfermedad de Alzheimer.

Las proteínas, la proteína candidata por excelencia, que sería la proteína betamiloide, también se puede medir en sangre y hay técnicas que lo permiten medir, pero sobre todo las técnicas que han demostrado mayor precisión y reproducibilidad son técnicas bastante complejas y laboriosas y técnicas que no son muy escalables generalizado en los laboratorios de uso rutinario o uso asistencial. Están disponibles comercialmente en algunos laboratorios restringidos, pero tienen un alto coste económico y se han visto superados por otra técnica que es la medida de fosfotau de la proteína Taufosforilada, porque escasamente hace 5 años empezamos a ver publicaciones científicas en las cuales muchos grupos describían en cohortes muy grandes, con muchos pacientes, la especificidad de este marcador y veían que las personas que tenían enfermedad de Alzheimer tenían niveles de esta concentración de proteína de fosfotau muy elevados en comparación con gente sana, como se puede ver aquí, y en comparación también con otras enfermedades neurológicas, como se puede ver aquí, lo cual lo hace un biomarcador muy específico de la enfermedad de Alzheimer que permite distinguirlo de personas sanas y de otras enfermedades. Además, esto se ha

ido perfilando y los primeros ensayos medían una forma de la proteína tau fosforilada que conocemos como Taufosforilada 181, pero se han identificado otras formas todavía más precisas como esta que veis aquí que es la forma fosforilada en la posición 217 o Fosfotau 217, que es la que ha demostrado en múltiples cohortes tener mayor sensibilidad y especificidad para distinguir las personas que tienen Alzheimer de las que no lo tienen con mayor diferencia.

Como veis aquí en estos gráficos, que creo que son fáciles de interpretar, la gente que tenía Alzheimer tenía niveles mucho más altos que la gente que no tenía Alzheimer, que se puede ver representado aquí en color azul. Por tanto, sabemos que fosfotau en plasma permite distinguir a pacientes con la enfermedad de Alzheimer de controles, pero también de otras enfermedades neurodegenerativas, lo cual lo hace un marcador muy útil en la consulta cuando a nivel clínico puede haber dudas de cuál es el diagnóstico. Sabemos también que correlaciona con las alteraciones cerebrales, es decir, que cuando hay más carga de patología a nivel cerebral, en fases más avanzadas de la enfermedad, el marcador se eleva más, es decir, que también nos da una información a nivel de la carga de alteraciones cerebrales y es un marcador que se está ya implementando en plataformas automatizadas, lo cual hará muy fácil su incorporación en la rutina asistencial de la mayoría de centros. Y en general la mayoría de centros donde se está empezando a utilizar ya este marcador, estamos aplicando un abordaje un poco de esta manera con dos puntos de corte, de manera que ponemos un punto de corte muy alto en el cual sabemos que por encima es prácticamente seguro que está presente la enfermedad y un punto de corte más bajo en el cual sabemos que por debajo de ese punto de corte, casi seguro se puede excluir la presencia de la enfermedad. Y entre medias nos queda una zona intermedia en la cual podemos tener dudas o podemos tener un grado de incertidumbre y en los cuales hace falta aplicar una técnica confirmatoria como puede ser la punción lumbar, por ejemplo, pero ya lo restringimos a un grupo más reducido de los pacientes.

**Es fundamental conocer bien cuándo y cómo utilizar estos marcadores**

Y eso es un poco lo que hemos hecho también en nuestro centro, en el hospital de San Pau, en este estudio que publicamos el año pasado, que lo hizo el doctora Herranz en colaboración con la doctora Ferrer y la doctora Tondo del departamento de

bioquímica, justamente buscamos este doble punto de corte en nuestros propios pacientes. En muestras que ya teníamos coleccionadas de la cohorte spin que comentaba antes, pudimos analizar estas muestras y comparar gente que tenía la enfermedad con gente que no la tenía, incluso compararlo con el líquido cefalorraquídeo que también teníamos de estos pacientes. Y esto nos permitió establecer dos puntos de corte, que como veis distingue muy bien a la gente que tiene la enfermedad de la gente que no la tiene. Básicamente ahora lo que estamos viendo y lo que se está haciendo también en la mayoría de centros es ver cómo este estudio, que esto fue un estudio limitado a investigación, cómo este estudio se comporta en la rutina clínica asistencial y estamos viendo un poco como distintos parámetros de la rutina asistencial, como por ejemplo, el tener la muestra de sangre en diferentes tiempos, con parámetros menos controlados, si esto altera o no la precisión del marcador y eso es un poco lo que estamos viendo ahora. Comparar también si el almacenamiento de la muestra en nevera

o en congelador puede alterar los resultados. Parámetros que son importantes tener en cuenta cuando un marcador se aplica en la práctica clínica rutinaria. Todo este tipo de parámetros son los que estamos empezando a conocer ahora para ya implementarlos en rutina clínica asistencial. También sabemos que hay algunos factores que pueden afectar la precisión de este biomarcador, porque como comentaba antes, el líquido de ceforraquídeo es un líquido que está muy aislado a nivel del sistema nervioso con lo cual no hay interferencia de otras enfermedades habitualmente, pero la sangre está expuesta a otros factores y sabemos que factores como, por ejemplo, tener una insuficiencia renal o haber tenido un infarto de miocardio reciente, estos factores a veces pueden alterar el resultado de este marcador y eso es lo que también tendremos que empezar a conocer ahora cuando lo podemos empezar a aplicar un poco a mayor escala. Y ver en vida real en pacientes muy variados y en contextos muy diversos cómo se comporta este biomarcador.

Y la realidad es que tener un marcador en sangre tiene muchos beneficios y los beneficios son distintos en función de dónde se vaya a utilizar este marcador. De momento, a día de hoy, se está restringiendo a unidades muy especializadas, pero ya hay varios centros en España donde hemos empezado a implementarlo y estamos viendo que el rendimiento diagnóstico es muy bueno y esto nos permite agilizar el proceso diagnóstico. Nos permitirá agilizar también el acceso a tratamientos modificadores que esperemos que estén ya muy cercanos a su implementación y nos permite también ahorrar costes en el reclutamiento de ensayos clínicos con fármacos nuevos. Pero también entraña una serie de desafíos, porque tenemos que conocer mejor qué ocurre en el mundo real, ya fuera de ensayos muy controlados y de estudios de investigación, en poblaciones muy diversas. Necesitamos tener unas guías clínicas donde se detalle cómo se integra este marcador en el proceso diagnóstico y todavía no tenemos marcadores que nos permitan medir la respuesta al tratamiento. Esto todavía es un área de investigación en curso. Si nos planteamos moverlo a atención primaria, que no estamos ahí por el momento, pero creo que es un escenario que podría ser fácilmente implementable, esto permitiría mejorar la precisión diagnóstica en atención primaria, permitiría agilizar las derivaciones de pacientes a una atención especializada. Pero aquí, antes de poder dar este paso, creo que es muy importante ganar mucha más experiencia tanto a nivel de atenciones especializadas como hacer divulgación y formación también en atención primaria sobre el uso y el manejo de este marcador. Esto aparte podría llevar a un posible sobrediagnóstico, entre comillas, de la enfermedad porque podríamos empezar a detectar casos con alteración del biomarcador alterados. y con síntomas muy leves o síntomas que a lo mejor no se deben a este problema. Y esto habrá que saber interpretar cómo se maneja. Y aquí será fundamental tener directrices muy claras antes de poder dar este paso a atención primaria.

Si nos planteamos un escenario todavía más futurista, realmente un marcador en sangre es una prueba ideal para poder hacer un cribado incluso poblacional. Es decir, que a lo mejor plantear que a determinada edad poder hacer este análisis de sangre y detectar personas que están a riesgo o en fases muy iniciales de la enfermedad para poder manejarlo de la manera más adecuada. Para esto, evidentemente, haría falta tener disponible un tratamiento accesible y en concordancia con este diagnóstico en fases muy iniciales o incluso asintomáticas. Y esto todavía está muy lejos en mi opinión. Pero creo que es un escenario que no escapa a lo posible.

Desde la Sociedad Española de Neurología y a la luz de todos estos avances nos pusimos un poco de acuerdo para hacer este documento de consenso sobre cuál sería las recomendaciones de uso de los marcadores en sangre. No me voy a centrar en todas pero son las recomendaciones muy claras de en qué contextos sería conveniente utilizarlos. De momento planteamos restringirlo a unidades muy especializadas o que estén en contacto con unidades especializadas para garantizar una interpretación fiable del marcador. De momento todos estamos de acuerdo en no utilizarlo en personas asintomáticas a día de hoy, ya

**Hay ciertas diferencias entre distintos grupos de poblaciones, pero no impactan en el rendimiento diagnóstico del marcador.**

que no tenemos una manera de interpretar este marcador en personas asintomáticas. No sabemos en cuánto tiempo pueden desarrollar los síntomas, si es que los llegan a desarrollar, ni tenemos una alternativa de tratamiento en esta población, con lo cual de momento no está indicado utilizar este marcador en gente que no tiene síntomas cognitivos.

Pues bien, y con esto terminaré. Me gustaría dejar claros estos tres mensajes. Yo creo que si resaltamos estos tres mensajes me doy por satisfecho. Uno es que disponemos de marcadores muy buenos para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. En líquido cefalorra-

quideo ya están implementados desde hace varios años en muchos centros en todo el territorio nacional y en plasma se están empezando ya a implementar en algunos centros muy especializados y estamos viendo una implementación progresiva en otros centros porque realmente son técnicas fáciles de implementar, técnicas automatizadas, ya disponibles en muchos hospitales y no tiene una complejidad técnica importante, con lo cual su implementación, yo creo que a medida que conozcamos bien el comportamiento de este marcador en poblaciones diversas y tengamos más datos, será una implementación bastante rápida.

Es fundamental conocer bien cuándo y cómo utilizar estos marcadores. Y aquí es importante tener en mente que distintos contextos de uso pueden tener distintas interpretaciones. Por ejemplo, pueden ser útiles para evaluar inicialmente a una persona con deterioro cognitivo para hacer un screening, pero también para seleccionar a potenciales personas candidatas a tratamientos antiamiloides. Será necesario confirmar con líquido cefalorraquideo o con técnicas de medicina nuclear. En algunos casos seguramente sea todavía necesario confirmar la presencia de la enfermedad a pesar de tener el marcador en plasma. Esto tenemos que acabar de conocer bien en qué caso será importante confirmarlo y en cuáles nos podremos quedar tranquilos, entre comillas, con el marcador positivo o negativo.

Y también es importante conocer mejor su uso en el mundo real y específicamente cómo afectan posibles factores que llamamos confusores u otras enfermedades o incluso el uso de algunas medicaciones en los niveles de estos marcadores en sangre. Para esto será necesario tener datos de práctica clínica en poblaciones reales, en poblaciones amplias y en un uso un poco más rutinario del marcador.

Y con esto me gustaría, obviamente, agradecer al equipo de la unidad de memoria del hospital de San Pau, porque algunos de los trabajos que he presenta-

do aquí han sido gracias a la colaboración de todo el equipo y con quien es un placer trabajar y también al equipo de bioquímica, la doctora Tondo, la doctora Ferrer y evidentemente a todos vosotros por vuestra atención. Muchas gracias.

## Preguntas

### ***¿El enfermo de Alzheimer expresa anticuerpos dirigidos contra la placa de beta-amiloide en el suero?***

Buena pregunta. No es una técnica que se utilice a nivel diagnóstico. A nivel diagnóstico lo que se utiliza es la detección específicamente de la proteína directamente, no tanto de los anticuerpos generados contra las proteínas, sino de la propia proteína en circulación libre en la sangre.

### ***¿Qué beneficios puede tener tanto a nivel de síntomas de la enfermedad y psicológicamente hacer este tipo de test y su resultado, ya que no existe una cura de la enfermedad de Alzheimer?***

Es una magnífica pregunta, porque realmente incluso en el mundo médico ha sido cuestión de debate. ¿Realmente merece la pena o no saberlo si no tenemos un tratamiento curativo de la enfermedad? Rotundamente yo creo que sí, que es fundamental saberlo por varios motivos. Para empezar porque cuando alguien viene a la consulta lo que quiere es una respuesta y quiere saber qué le está pasando. Entonces asumo que cuando alguien viene a la consulta es porque quiere saber qué le está pasando y por qué. Y mi misión es poder hacer todo lo posible para dar respuesta a esta pregunta, y con todas las herramientas que tenga a mi alcance. Entonces, por un lado, yo creo que esto es importante. Conocer el diagnóstico creo que tiene, aunque no tengamos un tratamiento curativo, creo que tiene implicaciones muy positivas porque nos permite hacer varias cosas. Nos permite tomar decisiones en fases muy iniciales de la enfermedad, cuando podemos tomarlas y nos permite planificar el futuro, nos permite a lo mejor modificar cosas del día a día que a lo mejor no pensábamos hacer y ahora queremos hacer más énfasis. Nos evita la incertidumbre diagnóstica, el saber por qué me está pasando esto. Tener esta respuesta tranquiliza mucho habitualmente a las personas y nos permite también, aunque todavía no lo tenemos aquí, pero soy optimista en que lo tendremos pronto, tener tratamientos dirigidos a la biología de la enfermedad. Y estos en ausencia de un biomarcador no podremos aplicarlos, con lo cual tendremos que tener la certeza diagnóstica de la enfermedad y sabemos que si los aplicamos en fases muy iniciales serán más eficaces esos tratamientos, con lo cual el diagnóstico precoz creo que es fundamental.

La pregunta ha sido dirigida desde una asociación de familiares pero bueno, creo que lo bueno es que haya opciones, ¿no? y luego que cada uno se puede hacer el planteamiento.

Evidentemente es una decisión personal, pero esto nos lo podíamos plantear también con algunos cánceres, por ejemplo, con otras enfermedades... lo quiero saber o no lo quiero saber, pues evidentemente es una decisión personal. Pero si me preguntas a mí yo diría que creo que tiene muchos beneficios saberlo.

***¿Es más preciso el diagnóstico con LCR o la bioquímica en sangre?***

Pues realmente hasta ahora la prueba utilizada como gol estándar, es decir, como prueba de referencia a nivel diagnóstico es el líquido cefalorraquídeo. Es estándar. Pero estamos viendo ya en estudios muy grandes con muchos pacientes que el rendimiento diagnóstico de la prueba en sangre es equivalente al del líquido de cefalorraquídeo realmente. Con lo cual aunque no es una prueba que aún tenga la autorización comercial, digamos, para su uso asistencial masivo, estamos viendo que en los estudios de investigación se comporta con un nivel de precisión altísimo, del 95%. Era muy constante en varios estudios de investigación donde se ha mirado.

Quizás es por el desconocimiento de los biomarcadores en el ámbito fuera familiar o de pacientes. Que no sabes los que están realmente disponibles, si yo puedo pedirlo a mi neurólogo por qué no todos los centros sanitarios disponen de ello...

Por desgracia es muy desigual en todo el territorio nacional, incluso dentro de un mismo territorio puede haber bastantes desigualdades un poco en función de cada centro y de cómo se han implementado y la accesibilidad real que hay a este tipo de biomarcadores. Para hacer punciones lumbares hace falta una logística concreta, hace falta tener un espacio, un personal, la infraestructura para poder hacer los análisis, es decir, hace falta tener una logística que ya está disponible en la mayor parte de centros, por lo menos especializados seguro, en toda España. El plasma, ya digo, costará menos de implementar, pero como es una técnica más reciente, todavía no está disponible en todos sitios, evidentemente, pero veremos que su implementación será, yo creo que será bastante rápida.

***Me gustaría saber cómo se interpreta desde neurología una punción lumbar no concluyente, si se descarta la patología de enfermedad de Alzheimer o se entiende que el proceso todavía no se ha manifestado a nivel proteico.***

Sí, pues esto es incierto, realmente no lo sabemos. Habitualmente el resultado suele ser claramente positivo o claramente negativo. Esto es lo habitual en, ya digo, un 85% de las veces suele ser así. Pero es verdad que hay un porcentaje pequeño en el cual comentaba que los resultados pueden ser inciertos. Y en estos casos no parece que sea por la fase de la enfermedad en la que estemos, porque sabemos que las alteraciones cuando son claras ya ocurren en fases muy iniciales de la enfermedad, sino que posiblemente tenga más relación con factores individuales biológicos de cada persona y que a lo mejor en esta persona en concreto, pues los biomarcadores, las alteraciones no las podemos detectar de la misma manera y esto hace que no tengamos la misma certeza. Y en estos casos lo que solemos hacer es lo que comentaba, un seguimiento clínico. Lo interpretamos siendo conscientes de las dudas que pueda generar y entonces nos movemos con un contexto clínico. Hacemos un seguimiento y reevaluamos y si los síntomas realmente con el tiempo son compatibles con la enfermedad, lo acabamos manejando como si se tratara de la enfermedad, incluso con esta incertidumbre biológica.

***¿Las roturas óseas por caídas aumentan la proteína Tau o puede desencadenar en una enfermedad de Alzheimer o demencia?***

Pues el la proteína tau en concreto y también la cadena de neurofilamentos que comentaba antes son proteínas que con cualquier causa que provoque un daño neuronal pueden elevarse. Por ejemplo, un traumatismo, un traumatismo agudo, donde haya una contusión cerebral y que haya daño, cierto daño cerebral, esto puede elevar los niveles de proteína tau y proteínas de neurofilamento, no tanto así la proteína tau fosforilada, que esta esta forma es bastante más específica de la enfermedad de Alzheimer. Pero bueno, por esto siempre que hacemos este tipo de pruebas tenemos que descartar o asegurarnos de que no ha habido un traumatismo reciente, de que no haya habido ningún proceso o un ictus, por ejemplo, que que también puede provocar un daño neuronal y elevar estas proteínas transitoriamente.

***¿El biomarcador en sangre está incluido en el sistema sanitario de la seguridad social?" Si no es así, si la prueba la realizamos en un particular o privado, ¿la acepta la seguridad social para confirmar un diagnóstico de Alzheimer?***

Es una pregunta buena y complicada. La respuesta es que no, o sea, a día de hoy a nivel general no está aceptado por el sistema de seguridad social. Ya digo, es muy centrodpendiente esto, es decir, por ejemplo, nosotros sí que lo tenemos implementado en nuestro hospital, pero es el hospital el que se encarga de financiarlo internamente. Hicimos la propuesta, vimos que tenía utilidad y convenimos a la dirección y lo estamos ya utilizando desde hace unos meses. Sé que otros hospitales han hecho cosas similares y se está empezando a implementar en muchos sitios. La realidad es que estas técnicas todavía no tienen el marcaje oficial regulatorio para su uso asistencial masivo. Creo que ese es un paso que será fundamental para poderlo implementar de una manera un poco más masiva y que sea ya financiable y todo.

***¿Se verían alterados estos valores de LCR o sangre si se administra TX como en actual Lecanemab y se podría usar como factor de mejoría?***

También es muy buena pregunta porque efectivamente esto es algo que se ha mirado en los ensayos clínicos con Lecanemab. Es algo que se ha estudiado, evidentemente, y sí que sabemos que hay alteraciones. En gente que tiene la enfermedad partimos de niveles altos de proteína taufosforilada, por ejemplo, y cuando recibes el tratamiento hay una reducción de estos niveles que no llega a normalizarse del todo, pero sí que hay una cierta reducción. Sin embargo, son marcadores que no está planteado para ser marcadores de seguimiento de la enfermedad, de respuesta al tratamiento. Es decir, son marcados que hemos visto incidentalmente que hay cambios cuando se aplica un tratamiento, pero que no tienen la suficiente robustez todavía a nivel de correlación con los síntomas y correlación con la progresión, como para utilizarlos como marcador de pronóstico o de respuesta al tratamiento específicamente. Para esto, ya digo, hay otro tipo de de marcadores que a lo mejor son un poco más prometedores que pero que todavía no los tenemos ahí.

***Sin hablar de casos específicos, en cuanto a la punción lumbar que se hace para las pruebas, “¿tiene algo perjudicial poder hacer esa posición lumbar o algo que sea inconveniente para poder llevarla a cabo?”***

Si tiene alguna contraindicación. Sí, la punción lumbar es una técnica que se utiliza desde hace muchísimo tiempo en neurología por otros motivos. Para descartar una meningitis, por ejemplo, hacemos una punción lumbar, y es una técnica que es segura. Sabemos que utilizando el tipo de aguja adecuada se minimizan mucho los riesgos. Las contraindicaciones más frecuentes para poder hacer la punción lumbar es gente que toma tratamiento anticoagulante, el sintrón, por ejemplo, o heparina. Son medicaciones que aumentan el riesgo de sangrado y por tanto no se puede hacer este tipo de pruebas en este contexto y a veces hace falta o bien suspenderlas o directamente no hacerlas y utilizar una técnica alternativa. Pero esta sería la principal contraindicación y es una prueba que se tolera bien, sí que puede dar dolor de cabeza en un porcentaje menor que se estima alrededor de una de cada 20 personas, un dolor de cabeza transitorio durante un día, dos días que responde habitualmente bien con analgesia. Pero fuera de esto, si se hace en condiciones de seguridad y de asepsia y bien controlado, no es una prueba que tenga mayores riesgos.

Y siempre, todas las dudas que podamos tener ante una posible prueba, es exponer al equipo médico las inquietudes que se puedan tener.

***Unos compañeros vuestros desde el hospital de San Pedro Logroño indican que están haciendo pruebas para implantar la PETAU 217 en la práctica clínica. ¿Vosotros ya la tenéis implantada en práctica clínica o solo investigación? Si la tenéis en clínica, ¿cómo estáis informando a posibles pacientes?***

En en nuestro caso, como comentaba, después de hacer los estudios iniciales donde vimos que el rendimiento diagnóstico era muy bueno, presentamos una propuesta a la dirección del hospital e informando de que teníamos posibilidad de hacer esto y que creíamos que era una mejoría para la asistencia de los pacientes y la implementamos ya en nuestros circuitos asistenciales. La estamos informando, esto ha ido cambiando un poco con el tiempo. Al principio, evidentemente, la manejábamos con más dudas y siempre la hacíamos en paralelo con una punción lumbar también para ver realmente y asegurarnos de que la interpretación que hacíamos era adecuada, pero hemos ido ganando confianza en los últimos meses y lo que estamos haciendo es, hemos partido de puntos de corte muy claros, es decir, con una zona de incertidumbre muy amplia, pero asegurándonos de que cuando lo consideramos positivo, claramente es positivo y cuando consideramos negativo, claramente es negativo. Esa estrategia de doble punto de corte nos permite tener mucha certeza diagnóstica, aunque tengamos una zona de incertidumbre más amplia. Y esta zona de incertidumbre es la que luego confirmaremos con otro tipo de pruebas. Pero este subgrupo de casos muy claramente positivos y muy claramente negativos estaremos muy seguros de que son claramente positivos y negativos. De momento es como lo estamos implementando. Ahora estamos ya ganando un poco más de experiencia en un uso rutinario y estamos ya analizando algunos factores más de uso rutinario y analizando cómo se comportan diferentes escenarios, diferentes enfermedades también en el contexto de tomas de medicaciones, etcétera. Y esto nos va a permitir también estrechar un poco los puntos de corte para ajustarlos mejor a nuestra población principalmente. Pero digo, la manera de implementarlo fue

esta, con unos puntos de corte muy sensibles y muy específicos y poco a poco los estamos ajustando para adaptarlos a la población.

***Tenemos otra pregunta, creo que desde el mundo iberoamericano, que tenemos muchos compañeros allá que nos siguen y que están en estos encuentros. Preguntan si se ha estudiado la TAU 217 en otras poblaciones como en América y si tiene el mismo aumento en el Alzheimer.***

Se ha estudiado en poblaciones bastante diversas y esto es un foco de investigación. Ahora también la mayoría de estudios que hay a nivel de investigación se han hecho en poblaciones bastante homogéneas de población caucásica, vamos a entendernos, pero empieza ya a haber estudios en poblaciones más diversas, incluyendo diversidad tanto racial como geográfica, como cultural y el comportamiento es muy bueno, o sea, la precisión diagnóstica es igual de buena. Hay ciertas particularidades, hay ciertas diferencias entre distintos grupos de poblaciones, pero son diferencias que no impactan en el rendimiento diagnóstico del marcador.



**CONFEDERACIÓN  
ESPAÑOLA DE  
ALZHEIMER  
Y OTRAS DEMENCIAS**

C/ Pedro Alcatarena nº 3 Bajo. 31014 Pamplona (Navarra)

T: 948 17 45 17 | E: [ceafa@ceafa.es](mailto:ceafa@ceafa.es)

[facebook.com/CEAFA](https://www.facebook.com/CEAFA) [twitter.com/AlzheimerCEAFA](https://twitter.com/AlzheimerCEAFA)

[www.ceafa.es](http://www.ceafa.es)