

**Resultados:** Se estudiaron 167 muestras, resultando 31 (18,6%) inconcluyentes: 39% A+T-N-, 19% A-T-N+, 16% A+T+N-, 13% A-T+N+. Un 58% eran varones, edad media ( $70 \pm 10,2$  años). Al debut, los síndromes más frecuentes fueron el mnésico (35,5%), seguido de trastorno del movimiento (22,6%) y deterioro cognitivo multidominio (16,1%). Al final del seguimiento (mediana = 12,05 meses), los diagnósticos fueron patología Lewy (19,4%), EA (16%), demencia rápidamente progresiva (DRP) (16%) y DFT/ELA (13%). Un 29% presentaron otras patologías neurológicas diversas y un 6,5% no neurológicas. El 83,3% de los pacientes Lewy fueron A+T-N-, mientras que el 80% de DRP fueron A-T-N+, 75% de EA eran A+T+N-, y los pacientes DFT/ELA se dividieron entre A+T+N- o A+T-N-. El grupo de DRP obtuvo medianas de t-tau más altos (1325 vs. 326;  $p < 0,001$ ) y mayor ratio AB-42/AB-40 (medianas 0,09 vs. 0,057;  $p = 0,01$ ).

**Conclusión:** El espectro clínico de los pacientes con resultado de biomarcadores inconcluyente es heterogéneo, siendo la patología tipo Lewy el diagnóstico final más frecuente.

## 20170. DISMINUCIÓN DE LOS EFECTOS DE LA PRÁCTICA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PRECLÍNICA: UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO, LONGITUDINAL Y DE COHORTES

Tort Merino, A.<sup>1</sup>; Pérez-Millán, A.<sup>1</sup>; Falgàs, N.<sup>1</sup>; Borrego-Écija, S.<sup>1</sup>; Guillén, N.<sup>1</sup>; Sarto, J.<sup>1</sup>; Esteller, D.<sup>1</sup>; Bosch, B.<sup>1</sup>; Castellví, M.<sup>1</sup>; Juncà-Parella, J.<sup>1</sup>; del Val, A.<sup>1</sup>; Fernández-Villullas, G.<sup>1</sup>; Antonell, A.<sup>1</sup>; Sánchez-Saudinós, M.<sup>2</sup>; Rubio-Guerra, S.<sup>2</sup>; Zhu, N.<sup>2</sup>; García-Martínez, M.<sup>3</sup>; Pozueta, A.<sup>3</sup>; Estanga, A.<sup>4</sup>; Ecay-Torres, M.<sup>4</sup>; López de Luis, C.<sup>4</sup>; Tainta, M.<sup>4</sup>; Altuna, M.<sup>4</sup>; Rodríguez-Rodríguez, E.<sup>3</sup>; Sánchez-Juan, P.<sup>5</sup>; Martínez-Lage, P.<sup>4</sup>; Lleó, A.<sup>2</sup>; Fortea, J.<sup>2</sup>; Illán-Gala, I.<sup>2</sup>; Balasa, M.<sup>1</sup>; Lladó, A.<sup>1</sup>; Rami, L.<sup>1</sup>; Sánchez-Valle, R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona;

<sup>2</sup>Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau;

<sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; <sup>4</sup>Fundación CITA-Alzheimer Fundazioa; <sup>5</sup>Dirección Científica. Fundación CIEN. Instituto de Salud Carlos III.

**Objetivos:** Estudiar la disminución de los efectos de la práctica en exploraciones neuropsicológicas seriadas como indicador de disfunción cognitiva sutil en individuos cognitivamente sanos situados dentro del *continuum* (alteración biomarcador  $\beta$ -amiloide; AB+) de la enfermedad de Alzheimer (EA).

**Material y métodos:** Se incluyeron 310 individuos cognitivamente sanos de 4 centros de investigación españoles, clasificados como controles ( $n = 250$ ) o AB+ ( $n = 60$ ). La cohorte principal (cohorte A;  $n = 209$ ) completó una evaluación neuropsicológica basal y dos evaluaciones longitudinales (seguimiento anual). Se empleó otra cohorte (cohorte B;  $n = 101$ ) para evaluar los efectos de la práctica durante períodos más largos (seguimiento a 3 y 6 años desde la evaluación basal).

**Resultados:** En la cohorte A se observó una disminución de los efectos de la práctica en el grupo AB+ en comparación con los controles en diferentes pruebas neuropsicológicas, particularmente en el segundo seguimiento. Mediante modelos lineales mixtos, se observaron pendientes atenuadas e incluso negativas en el grupo AB+ en tareas de aprendizaje ( $\beta = -0,28$ ,  $p = 0,0024$ ) y memoria verbal ( $\beta = -0,51$ ,  $p = 0,012$ ), denominación ( $\beta = -1,17$ ,  $p = 0,0015$ ) y rastreo visomotor ( $\beta = -0,33$ ,  $p = 0,0094$ ). En la cohorte B se observaron hallazgos similares en medidas de memoria visual ( $\beta = -6,55$ ,  $p = 0,00051$ ).

**Conclusión:** Los individuos cognitivamente sanos situados dentro del continuo de la EA muestran una reducción de los efectos de la práctica, especialmente en relación con la función mnésica. Estas disminuciones podrían considerarse un indicador de disfunción cognitiva sutil en la EA preclínica, que sería de especial relevancia tanto a nivel clínico como para el diseño e interpretación de nuevos ensayos de prevención primaria con terapias modificadoras de la enfermedad.

## 20599. NIVELES DE METILACIÓN DEL ADN DE APOE Y ADAM10 SEGÚN EL NIVEL EDUCATIVO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Martínez Campos, E.<sup>1</sup>; Acha Santamaría, B.<sup>2</sup>; Corroza, J.<sup>3</sup>; Sánchez Ruiz de Gordo, J.<sup>3</sup>; San Miguel, M.<sup>4</sup>; Robles, M.<sup>2</sup>; Cabello, C.<sup>2</sup>; Marañón, I.<sup>3</sup>; Roldán, M.<sup>2</sup>; Grijalba, A.<sup>5</sup>; Macías, M.<sup>2</sup>; Martín Bujanda, M.<sup>3</sup>; Clavero, P.<sup>3</sup>; Larumbe, R.<sup>3</sup>; Erro, M.<sup>3</sup>; Blanco Luquin, I.<sup>2</sup>; Mendioroz, M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario de Navarra;

<sup>2</sup>Laboratorio de Neuroepigenética. Centro de Investigación

Biomédica Navarrabiomed; <sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital de Navarra; <sup>4</sup>Servicio de Neurología. Clínica San Miguel; <sup>5</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital de Navarra.

**Objetivos:** El estudio iBEAS (Identificación de Biomarcadores Epigenéticos de Metilación del ADN en la sangre periférica de pacientes con enfermedad de Alzheimer, EA) encontró diferencialmente metiladas dos CpGs localizadas en los genes APOE (cg05501958) y ADAM10 (chr15:59041183). Nuestro objetivo fue explorar la posible asociación de los niveles de metilación de ambos genes con la EA en función del nivel educativo.

**Material y métodos:** La cohorte iBEAS (70 pacientes con EA probable según criterios NIA-AA y 70 controles) se clasificó según el nivel educativo (estudios primarios, secundarios o superiores) para analizar su relación con el porcentaje de metilación de APOE y ADAM10, determinado por pirosecuenciación con bisulfito en ADN leucocitario, mediante regresión logística (IBM SPSS v20).

**Resultados:** El análisis estadístico mostró diferencias significativas en el nivel educativo entre pacientes con EA y controles ( $p < 0,01$ ). La asociación entre EA y el nivel educativo resultó independiente del sexo. El riesgo de EA aumentó para los sujetos con estudios primarios (OR (IC95%): 3,44 (1,46-8,1),  $p < 0,01$ ) y secundarios (2,54 (1,04-6,17),  $p < 0,05$ ) con respecto a aquellos que alcanzaron estudios superiores. Se detectaron niveles de metilación del ADN diferencial para APOE y ADAM10 entre los distintos niveles de estudios ( $p < 0,01$ ). Además, se observó que el grado de asociación de ADAM10 con la EA dependía del nivel educativo (1,23 (1,01-1,49),  $p < 0,05$ ).

**Conclusión:** Un alto nivel educativo podría constituir un factor protector para el desarrollo de la EA, independientemente del sexo. APOE y ADAM10 se revelan como posibles biomarcadores epigenéticos de la EA en función del nivel educativo.

## 20532. CONCORDANCIA Y EFICACIA DE LOS RATIOS P-TAU 181/AB1-42 Y AB1-42/AB1-40 EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Matute Tobías, B.<sup>1</sup>; López Álava, S.<sup>1</sup>; Pérez-Arados Marín, A.<sup>2</sup>; Martínez Gil, C.<sup>2</sup>; Julián Villaverde, F.<sup>1</sup>; Marzo Sola, M.<sup>1</sup>; Fontán Abad, A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital San Pedro; <sup>2</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital San Pedro.

**Objetivos:** Estudiar la concordancia entre las ratios p-tau 181/AB1-42 y AB1-42/AB1-40 y su eficacia para detectar enfermedad de Alzheimer (EA) de forma que puedan emplearse indistintamente en su diagnóstico o, por el contrario, uno de ellos pueda mostrar mayor eficacia.

**Material y métodos:** Se analizaron biomarcadores de LCR en 80 muestras recogidas en tubos de polipropileno, centrifugadas y congeladas a  $-20^\circ\text{C}$ , mediante la plataforma LUMIPULSE® (Fujirebio) y el módulo Roche Cobas pro e801® (Roche Diagnostics). Las ratios se clasificaron como negativo (-) o positivo (+) para EA según los puntos de corte indicados por el fabricante. Los pacientes se clasificaron etiológicamente, EA o no EA, atendiendo a su historia clínica, neuropsicología, neuroimagen y biomarcadores en LCR. La concordancia entre las ratios se obtuvo mediante el índice Kappa. La eficacia de las ratios para detectar EA se obtuvo mediante la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

**Resultados:** 80 muestras (50 EA, 30 no EA). 53,75% mujeres. Edad media 75 años. Se obtuvo un índice Kappa de 0,812 (IC95% 0,804-0,820), indicativo de muy buena concordancia entre las ratios (AB1-42/AB1-40 y p-tau 181/AB1-42). Respecto a la eficacia de las ratios frente a EA y no EA, son similares: p-tau 181/AB1-42 (70 pacientes) y AB1-42/AB1-40 (77 pacientes). Además, la eficacia, sensibilidad, VPP y VPN de ambas ratios para detectar EA son similares.

**Conclusión:** Las ratios AB1-42/AB1-40 y p-tau 181/AB1-42 mostraron un alto grado de concordancia entre sí y una elevada eficacia para detectar EA, por lo que ambos pueden emplearse indistintamente en el diagnóstico de EA.

## 20068. ANGIOPATÍA AMILOIDE CEREBRAL IATRÓGENA Y COPATOLOGÍA CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER TRAS ANTECEDENTE NEUROQUIRÚRGICO. DESCRIPCIÓN DE UNA SERIE DE CASOS

Martínez Fernández, J.<sup>1</sup>; Hernández Fernández, F.<sup>1</sup>; Barbella, R.<sup>2</sup>; Feria Vilar, J.<sup>1</sup>; Ayo, O.<sup>1</sup>; García García, J.<sup>1</sup>; Collado, R.<sup>3</sup>; Andrés López, A.<sup>1</sup>; Barrena, C.<sup>4</sup>; Serrano, G.<sup>3</sup>; Lozano, E.<sup>3</sup>; López, L.<sup>6</sup>; Sánchez Larsen, Á.<sup>1</sup>; Serrano, B.<sup>1</sup>; González Villar, E.<sup>1</sup>; Restrepo Carvajal, L.<sup>1</sup>; Cuenca Juan, F.<sup>1</sup>; Ocaña Mora, B.<sup>1</sup>; Sánchez Morales, L.<sup>1</sup>; Torres López, L.<sup>1</sup>; Segura Martín, T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete; <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete; <sup>3</sup>Servicio de Radiología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete; <sup>4</sup>Servicio de Neurocirugía. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete; <sup>5</sup>Área de Neurociencias. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete; <sup>6</sup>Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

**Objetivos:** La angiopatía amiloide cerebral iatrógena (AACi) tiene un mecanismo de transmisión de tipo priónico debido al uso de material neuroquirúrgico contaminado con BA, 3-4 décadas antes del inicio de los síntomas. Debido al largo período de latencia y su infradiagnóstico es necesario un mejor conocimiento de esta patología.

**Material y métodos:** Revisamos aquellos pacientes atendidos en nuestro centro menores de 55 años que cumplían los criterios de Boston 2.0 para AAC en RM y que habían sido sometidos a una intervención neuroquirúrgica en la infancia, tal y como indican los criterios diagnósticos propuestos para AACi.

**Resultados:** Presentamos cuatro pacientes intervenidos en su infancia que desarrollaron hemorragias cerebrales, déficits neurológicos focales transitorios y/o deterioro cognitivo. Se confirmó el depósito de BA con diferentes técnicas (PET-TC, biopsia cerebral y/o biomarcadores en LCR) y se descartaron otras causas de hemorragia cerebral y de formas familiares de amiloidosis y enfermedad de Alzheimer (EA) precoz. La angiografía de los tres primeros mostró irregularidades arteriales difusas de mediano y pequeño vaso. El tercer paciente fue diagnosticado además de EA por clínica compatible y biomarcadores en LCR. Portador de una válvula peritoneal, presentaba también depósito de BA en el peritoneo. **Conclusión:** Esta patología debe formar parte del diagnóstico diferencial en pacientes jóvenes con historia compatible. Es una enfermedad transmisible emergente de repercusión elevada y prevalencia desconocida que puede presentar además copatología con EA. Los hallazgos en LCR de nuestro tercer paciente abren la puerta a otros posibles mecanismos implicados en el depósito patológico del BA, posicionándolos también como potenciales dianas terapéuticas.

## 20475. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ASOCIADA A ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR: CARACTERIZACIÓN DE BIOMARCADORES EN UNA COHORTE CLÍNICA

Ballvé Martín, A.<sup>1</sup>; Guasch, N.<sup>1</sup>; Pizarro, J.<sup>1</sup>; Ruiz, F.<sup>1</sup>; Giraldo, D.<sup>1</sup>; Buongiorno, M.<sup>1</sup>; Palasí, A.<sup>1</sup>; Gutiérrez, B.<sup>1</sup>; Liébana, D.<sup>1</sup>; Salvadó, N.<sup>1</sup>; Castillo, L.<sup>2</sup>; Díaz, N.<sup>2</sup>; Gabriel, P.<sup>2</sup>; Maisterra, O.<sup>1</sup>; Delgado, P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron;

<sup>2</sup>Servicio de Bioquímica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

**Objetivos:** El conocimiento sobre la demencia mixta (EA/VaD) por enfermedad de Alzheimer (EA) asociada a enfermedad cerebrovascular (ECV) es menor al esperable dada su prevalencia y repercusión, lo que adquiere especial relevancia dados los avances terapéuticos en el campo. Una mejor definición de su comportamiento a nivel clínico y biológico es, por tanto, fundamental.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo observacional en 123 pacientes con EA confirmada por biomarcadores (BM) en LCR, asociada (50) o no (73) a ECV significativa (VASCOG-2). Se compararon entre grupos, las puntuaciones de test cognitivos (NPS) ajustadas y las concentraciones de BM en LCR y/o plasma: AB40, AB42, p-tau181, GFAP y NfL (Quanterix, Simoa) y sTREM2 (ELISA). Exploramos el potencial clasificatorio de variables individuales y agrupadas mediante curvas ROC.

**Resultados:** Las concentraciones de GFAP en plasma fueron mayores en EA que en EA/VaD ( $p = 0,0002$ ). No hubo diferencias entre grupos en BM en LCR ni en NPS. En plasma, GFAP obtuvo la mejor área bajo la curva ( $AUC = 0,72$ ), mejorando esta al añadir p-tau181 o NFL ( $AUC = 0,74$  en ambos casos). En LCR, las mejores AUC se obtuvieron con t-tau/AB42 ( $AUC = 0,72$ ) y p-tau/AB42 ( $AUC = 0,70$ ). La fluencia fonética y la semántica fueron los NPS con mejor AUC (0,72 ambos). La combinación de BM en fluidos con NPS no mejoró la capacidad discriminativa.

**Conclusión:** GFAP en plasma y el perfil cognitivo difieren en la enfermedad de Alzheimer asociada o no a patología cerebrovascular. Estudios con muestras de mayor tamaño pueden ser útiles para confirmarlo.

## 20336. DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: COHORTE VALCODIS (2017-2023)

Álvarez Sánchez, L.; Baquero Toledo, M.; Ferré González, L.; Ferrer Cairós, I.; García Vallés, L.; Peretó Pamblanco, M.; Raga Rodríguez, L.; Peña Bautista, C.; García Lluch, G.; Muria Romero, B.; Prieto Cagigal, A.; Jareño Toboso, I.; Cháfer Pericás, C.

*Servicio de Neurología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe.*

**Objetivos:** La cohorte Valcodis (Valencian Cognitive Diseases Study) fue diseñada con objetivo de investigar enfermedades degenerativas que afectan a la cognición, centrándose en la detección temprana en la enfermedad de Alzheimer (EA).

**Material y métodos:** Los participantes fueron seleccionados desde la unidad de trastornos cognitivos. Se les practicó punción lumbar para la determinación de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR) (B-amiloide-42, B-amiloide-40, p-tau181, t-tau, neurofilamento ligero [NfL]) y se obtuvo muestra de sangre para la determinación de biomarcadores. Se determinó el genotipo ApoE y se realizó una valoración neuropsicológica y de neuroimagen. Los participantes fueron clasificados según los criterios diagnósticos.

**Resultados:** Desde enero de 2017 a diciembre de 2023 fueron incluidos 1.249 participantes (edades entre 40 y 80 años). Fueron diagnosticados de EA ( $n = 547$ ); demencia frontotemporal ( $n = 61$ ); demencia por cuerpos de Lewy sin copatología Alzheimer ( $n = 10$ ); demencia vascular y otras causas de deterioro cognitivo ( $n = 466$ ); y pacientes con quejas subjetivas ( $n = 165$ ). Se encontraron diferencias significativas en el genotipo ApoE y niveles de AB42 entre pacientes con EA y no EA; así como correlación negativa entre los valores de tau en LCR y el rendimiento cognitivo en los test, tanto en el grupo de no portadores del alelo ApoE-ε4 como en el de portadores.

**Conclusión:** La cohorte VALCODIS muestra un gran número de pacientes diagnosticados mediante biomarcadores en LCR, en los que se han recogido variables demográficas, clínicas y bioquímicas, así como muestras biológicas para avanzar en la investigación del diagnóstico temprano de la EA.