



ORIGINAL

Valor pronóstico de los biomarcadores licuorales en el deterioro cognitivo leve debido a enfermedad de Alzheimer



R. López-Cuevas^{a,b,*}, M. Baquero-Toledo^{a,b}, A. Cuevas-Jiménez^{a,b}, N. Martín-Ibáñez^{a,b}, R. Pascual-Costa^c, M.J. Moreno-Monedero^c, A. Cañada-Martínez^d, C. Peña-Bautista^{a,e}, I. Ferrer-Cairols^{a,b}, L. Álvarez-Sánchez^{a,b} y C. Cháfer-Pericás^{a,e}

^a Grupo de Investigación en Neurodegeneración y Biomarcadores de Daño Neurológico, Instituto de investigación sanitaria La Fe, Valencia, España

^b Unidad de trastornos cognitivos. Servicio de Neurología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^c Servicio de análisis clínicos. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^d Departamento de bioestadística. Instituto de investigación sanitaria La Fe, Valencia, España

^e Grupo de investigación en perinatología. Instituto de investigación sanitaria La Fe, Valencia, España

Recibido el 17 de mayo de 2020; aceptado el 29 de julio de 2020

Accesible en línea el 2 de noviembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Deterioro cognitivo leve;
Demencia;
Enfermedad de Alzheimer;
Biomarcadores;
Pronóstico;
Proteína tau

Resumen Realizamos un análisis retrospectivo de los pacientes evaluados en nuestra unidad de memoria en los que se realizó determinación de biomarcadores licuorales de enfermedad de Alzheimer (EA). Se seleccionaron aquellos casos con diagnóstico de deterioro cognitivo leve debido a EA según criterios clínicos (criterios NIA-AA), déficit neuropsicológico comprobado, una puntuación igual a 3 en la escala GDS y un perfil alterado de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo. De los 588 casos revisados, 110 cumplieron los criterios de inclusión. Durante el seguimiento, 50 de estos 110 casos (45,45%) progresaron a demencia por EA. Se observaron diferencias significativas en los niveles basales de tau total y tau fosforilada entre los casos que evolucionaron a demencia y los que permanecieron estables como deterioro cognitivo leve, siendo los niveles más altos en el grupo que progresó a demencia. Después del ajuste por edad, sexo, antecedentes de hipertensión, diabetes y nivel educativo, un aumento del 10% en los valores de proteína tau total se asoció con un aumento del 7,60% en el riesgo de progresión a demencia (HR = 2,22, IC 95% [1,28, 3,84], p = 0,004). En pacientes con deterioro cognitivo leve debido a EA un perfil alterado de biomarcadores licuorales, concentraciones progresivamente mayores de tau-t y tau-p se asocian a un mayor riesgo de conversión a demencia.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rogelio.lopez@outlook.com (R. López-Cuevas).

KEYWORDS

Mild cognitive impairment;
Dementia;
Alzheimer disease;
Biomarkers;
Prognosis;
Tau protein

Prognostic value of cerebrospinal fluid biomarkers in mild cognitive impairment due to Alzheimer disease

Abstract We performed a retrospective analysis of the patients assessed at our memory unit for whom Alzheimer disease (AD) cerebrospinal fluid biomarker results were available. We selected patients diagnosed with mild cognitive impairment due to AD (National Institute on Aging-Alzheimer's Association clinical criteria), confirmed neuropsychological deficit, a Global Deterioration Scale score of 3, and an abnormal profile of cerebrospinal fluid biomarkers. Of the 588 cases reviewed, 110 met the inclusion criteria. During follow-up, 50 cases (45.45%) progressed to dementia due to AD. Baseline levels of total and phosphorylated tau were higher in the group of patients that progressed to dementia than in those remaining with mild cognitive impairment. After adjusting for age, sex, history of hypertension, diabetes, and educational level, a 10% increase in total tau protein values was associated with a 7.60% increase in the risk of progression to dementia (hazard ratio: 2.22; 95% confidence interval, 1.28-3.84]; $P = .004$). Among patients with mild cognitive impairment due to AD and abnormal cerebrospinal fluid biomarker profiles, progressively higher concentrations of total or phosphorylated tau were associated with increased risk of progression to dementia.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia a nivel mundial¹. El concepto de esta enfermedad ha evolucionado hacia el de una entidad biológicamente definida con diferentes etapas: estadio preclínico, deterioro cognitivo leve y demencia². Entre los biomarcadores, los niveles de las proteínas amiloide β -42 ($A\beta$ -42), tau total (tau-t) y tau fosforilada (tau-p) en líquido cefalorraquídeo (LCR) proporcionan información sobre el estatus biológico del cerebro del paciente, añadiendo especificidad y precisión al diagnóstico clínico, con una alta capacidad de discriminar pacientes con y sin evidencia biológica de EA, independientemente de la gravedad clínica. Se consideran positivos para el continuum Alzheimer los casos con concentraciones bajas de proteína $A\beta$ -42, presentando niveles de proteínas tau-t y tau-p elevados, aquellos casos que constituyen la denominada forma licuoral de la enfermedad. En 2011, la NIA-AA (*National Institute on Aging y la Alzheimer's Association*) publicaron guías para el diagnóstico de los estadios sintomáticos de la EA (DCL y demencia). En estas guías se propuso el uso de biomarcadores con el fin de incrementar la certeza de que los déficits cognitivos son atribuibles a los cambios biológicos de la EA^{3,4}. De este modo, la EA se puede identificar con precisión en fases levemente sintomáticas (DCL debido a enfermedad de Alzheimer o EA prodrómica) e incluso asintomáticas (EA preclínica) con ayuda de biomarcadores³⁻⁵.

El diagnóstico de EA en fases evolutivas tempranas hace que sea más interesante aún disponer de herramientas pronósticas apropiadas que permitan predecir la aparición de incapacidad en cada caso, tanto desde el punto de vista asistencial como para la planificación y desarrollo de métodos terapéuticos. En el caso del deterioro cognitivo leve debido a EA, resultaría muy conveniente disponer de herramientas que puedan predecir con exactitud el riesgo de progresión

a demencia o el momento en el que ocurrirá dicha conversión. En pacientes con evidencia clínica y biológica de EA en fases tempranas (DCL y demencia leve), se ha observado que niveles más altos de proteína tau-t en LCR se asocian a una progresión más rápida a etapas avanzadas de la enfermedad (demencia moderada y grave) y mayor mortalidad⁶⁻⁸.

El objetivo de este estudio fue corroborar observaciones previas sobre la utilidad de los niveles de tau-t en LCR como predictor independiente de progresión a etapas avanzadas de EA en casos de DCL debido a EA. Analizamos la capacidad predictiva de los niveles de biomarcadores licuorales, especialmente t-tau al momento del diagnóstico para estimar el tiempo y riesgo de progresión a demencia en pacientes con DCL y evidencia biológica de EA.

Materiales y métodos**Población estudiada**

Se realizó una revisión retrospectiva de los pacientes evaluados en la unidad de trastornos cognitivos de un hospital terciario que incluyeron en su evaluación diagnóstica la práctica de una punción lumbar para determinación de biomarcadores de EA en LCR. El período analizado fue desde agosto de 2013 hasta octubre de 2017, etapa en la cual se utilizó un único método de laboratorio. Se recogieron variables demográficas, clínicas y funcionales de los pacientes estudiados. Las variables demográficas incluidas fueron sexo, edad y nivel educativo. Los antecedentes médicos considerados como relevantes fueron los factores de riesgo cardiovascular clásicos: hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia.

Evaluación y clasificación de los pacientes

La evaluación clínica incluyó de forma rutinaria una entrevista con un informante y el paciente, en la cual se caracterizó la sintomatología y su repercusión sobre las actividades de la vida diaria. Las herramientas empleadas para la evaluación cognitiva y funcional incluyeron la versión en castellano del MMSE (*Mini mental state examination de Folstein*)^{9,10} y la escala de deterioro global de Reisberg (GDS)¹¹. Además, de modo individualizado se administraron algunos test neuropsicológicos más específicos para evaluar la memoria (T@M)¹² y la función ejecutiva (test del trazo)¹³. Tras la evaluación inicial, los pacientes fueron clasificados en tres categorías: quejas subjetivas de memoria, deterioro cognitivo leve o demencia. Los diagnósticos sindrómicos de DCL y demencia debieron cumplir los criterios propuestos por la NIA-AA^{3,4}. Tras la valoración clínica se realizaron, si no estaban practicadas recientemente, una prueba de neuroimagen (resonancia magnética o tomografía computarizada) y análisis de laboratorio en sangre para excluir causas secundarias de deterioro cognitivo (niveles de hormonas tiroideas, vitamina B12 y en determinados casos, serologías de VIH y sífilis). En la primera visita de seguimiento se comunicó el diagnóstico y se propuso punción lumbar para determinación de biomarcadores. En nuestro centro, proponemos el estudio licuoral a pacientes preseniles de modo prácticamente sistemático; en mayores de 65 años se propone a aquellos pacientes con suficiente esperanza y calidad de vida desde el punto de vista del médico evaluador, con diagnóstico sindrómico de DCL o demencia leve. Se excluyen pacientes con contraindicaciones para punción lumbar, como ejemplo, uso de anticoagulantes o trastornos de las plaquetas o coagulación. La existencia patología concomitante como hidrocefalia o encefalopatía de origen vascular no es criterio de exclusión en nuestra práctica clínica habitual. En las visitas de seguimiento los neurólogos eran conocedores de los resultados de los biomarcadores licuorales.

Clasificación de los pacientes según biomarcadores licuorales

Seleccionamos aquellos casos que cumplieron criterios NIA-AA³ de DCL en la visita basal con una puntuación igual a 3 en la escala GDS y que además tuvieran un perfil de biomarcadores alterado. Como requisito, la muestra de LCR debió ser obtenida en un período inferior a seis meses tras la primera valoración en nuestra unidad. Las concentraciones de A β -42 se clasificaron en las siguientes categorías: 1) anormal (< 700 pg/mL), 2) zona de incertidumbre (700-1.000 pg/mL) y 3) normal (> 1.000 pg/mL). Los niveles de tau se consideraron anormales si tau-p $\geq$ 70 pg/mL y/o t-tau $\geq$ 350 pg/mL. Los pacientes fueron agrupados en categorías según su perfil de biomarcadores licuorales²: 1) Categoría continuum Alzheimer: alteración del biomarcador amiloide con o sin alteraciones en los niveles de proteína tau-p o tau-t. 2) Categoría SNAP (*suspected non-Alzheimer pathophysiology*): concentraciones de A β 42 en la zona de incertidumbre con niveles elevados de tau fosforilada y/o tau total.

Fueron excluidos los casos que en la visita basal no cumplieran criterios NIA-AA para DCL (demencia o quejas cognitivas), antecedentes de accidente cerebrovascular

isquémico o hemorrágico, lesiones cerebrales estructurales clínicamente relevantes (neoplasias, hidrocefalia, etc), trastornos psiquiátricos distintos de ansiedad o depresión leves o bien controladas y pacientes con historias clínicas incompletas. Se realizaron visitas de seguimiento cada seis a 12 meses.

En las visitas de seguimiento, los pacientes fueron clasificados en dos categorías según su evolución clínica: 1) Grupo DCL sin progresión: pacientes que, a pesar los síntomas, se mantenían autónomos para las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria según lo reportado por un informante y además cumplían criterios NIA-AA para DCL por EA y tenían una puntuación igual a 3 en la escala GDS. 2) Grupo DCL con progresión: pacientes que durante el seguimiento experimentaron un empeoramiento clínico lo suficientemente relevante como para interferir en las actividades básicas o instrumentales de la vida diaria según lo referido por un informante; los pacientes cumplían criterios NIA-AA de demencia y tenían una puntuación GDS $\geq$ 4. Para el análisis los pacientes del grupo DCL sin progresión se consideró el MMSE de la visita basal y el de la última visita de seguimiento, mientras que en el grupo DCL con progresión se consideró el MMSE de la visita basal y el de la visita de seguimiento en la cual se efectuó el cambio de diagnóstico de DCL a demencia.

Procesamiento y análisis de las muestras

La extracción, transporte y análisis de muestras de LCR es un proceso estandarizado en nuestro centro. El LCR se obtuvo mediante punción lumbar realizada entre las 9 am y las 11 am. Se recogieron muestras de 6 mL utilizando un tubo de polipropileno, que se almacenó inmediatamente en un recipiente refrigerado y luego se trasladó a nuestro laboratorio local dentro de los 30 minutos posteriores a la obtención de la muestra. Una vez en el laboratorio, las muestras se centrifugaron a 4°C y 3.000 revoluciones por minuto durante 10 minutos. Dos alícuotas que contenían un mínimo de 800 μ L del sobrenadante se almacenaron en tubos de polipropileno y se congelaron a -80°C. La cuantificación de biomarcadores de LCR se realizó mensualmente para las muestras recibidas durante ese mes. El día del análisis se dejó descongelar una parte alícuota de cada paciente a temperatura ambiente. La determinación de los niveles de A β -42, t-tau y p-tau se realizó utilizando un kit de inmunoensayo comercial (Innotest® Fujirebio). Las concentraciones de los distintos biomarcadores se expresan en picogramos por mililitro (pg/mL).

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas continuas se expresan mediante la media y la desviación estándar. Las variables categóricas se describen empleando frecuencias absolutas y relativas. Se aplicó una transformación logarítmica a los valores de amiloide y t-tau para minimizar la influencia de las observaciones extremas. Para evaluar la asociación entre el riesgo de progresión a demencia y los valores de amiloide y t-tau, se realizó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, incluyendo variables como hipertensión, diabetes, edad y años de educación como potenciales factores de confusión. Los supuestos del modelo se verificaron utilizando

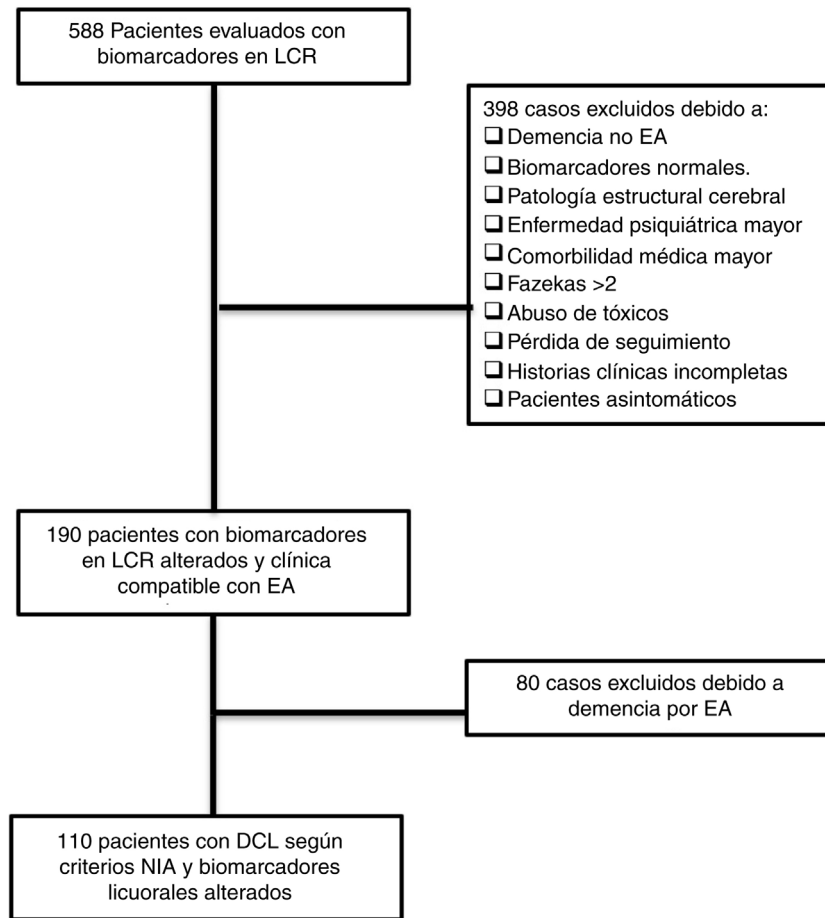


Figura 1 Diagrama de flujo que muestra el procedimiento y criterios empleados para la selección de los casos que constituyeron la muestra final.

residuos de Schoenfeld y parcelas log (-log). Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software estadístico «R» versión 3.5.1 (*R Foundation for Statistical Computing; Viena, Austria*).

Resultados

Pacientes incluidos

Tras la revisión de 588 historias clínicas, 110 pacientes cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión. El proceso de revisión y selección de los casos se muestra en el diagrama de flujo ([fig. 1](#)).

Progresión a demencia

En la [tabla 1](#) se puede ver que, durante el seguimiento, 60 pacientes permanecieron estables, sin progresión a demencia (grupo DCL sin progresión). Los otros 50 pacientes progresaron a demencia (grupo DCL con progresión). Hubo predominio de mujeres en ambos grupos, sin diferencias significativas. Tampoco hubo diferencias con respecto a los antecedentes de hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, nivel educativo ni tiempo de seguimiento. En la

visita basal, la puntuación media en el MMSE fue significativamente superior en el grupo DCL sin progresión que en el grupo DCL con progresión ($25,0 \pm 3,1$ vs. $22,7 \pm 2,0$, $p = 0,001$). En la última visita de seguimiento del grupo DCL sin progresión la diferencia en este mismo parámetro fue aún más marcada cuando se comparó con la puntuación obtenida en la visita de cambio de diagnóstico del grupo DCL con progresión ($23,0 \pm 5,0$ vs. $19,0 \pm$, $p = 0,0001$).

Tiempos de seguimiento y conversión a demencia

En el grupo DCL sin progresión, la media de tiempo desde la visita basal hasta la última visita de seguimiento fue de $2,5 \pm 1,3$ años. En el grupo DCL con progresión, la media de tiempo desde la visita basal hasta la visita de seguimiento en la que se realizó el cambio de diagnóstico sintomático fue de $1,4 \pm 0,7$ años, mientras que la media de tiempo desde la visita basal hasta la última visita de seguimiento fue de $3,0 \pm 1,1$ años.

Perfiles licuorales

En la [tabla 2](#) se aprecia que el perfil licuoral de 78 pacientes se clasificó en el continuum Alzheimer, mientras que los otros 32 pacientes tuvieron características de patrón SNAP.

Tabla 1 Características clínicas y demográficas de los pacientes agrupados según el curso evolutivo (DCL sin progresión vs. DCL con progresión)

	DCL sin progresión (n = 60)	DCL con progresión (n = 50)	Valor p
Mujeres, n (%)	37 (61,7)	33 (66,0)	0,638
Edad en basal (años), media (DE)	69,8 (5,5)	70,9 (6,5)	0,379
Hipertensión, n (%)	26 (43,3)	28 (56,0)	0,186
Diabetes, n (%)	6 (10,0)	8 (16,0)	0,347
Hipercolesterolemia, n (%)	34 (56,7)	25 (50,0)	0,478
Años de educación, media (DE)	9,7 (5,3)	9,43 (5,0)	0,823
MMSE en basal, media (DE)	25,0 (3,1)	22,7 (2,0)	<0,001*
MMSE en seguimiento, media (DE)	23,0 (5,0)	19,0 (3,8)	< 0,001*

El signo (*) corresponde a valores p estadísticamente significativos (p < 0,05)

Tabla 2 Características clínicas y demográficas de los pacientes agrupados según el perfil licuoral de los biomarcadores

	Continuum Alzheimer (n = 78)	Patrón SNAP (n = 32)	Valor p
Mujeres, n (%)	53 (67,9)	17 (53,0)	0,142
Edad en basal (años), media (DE)	70,2 (5,8)	70,7 (6,4)	0,686
Hipertensión, n (%)	35 (44,9)	19 (59,3)	0,167
Diabetes, n (%)	8 (10,3)	6 (18,8)	0,225
Hipercolesterolemia, n (%)	38 (48,7)	22 (68,8)	0,114
Años de educación, media (DE)	9,8 (5,0)	8,9 (5,3)	0,417
MMSE en basal, media (DE)	23,9 (3,1)	24,6(3,5)	0,459
MMSE en seguimiento, media (DE)	20,4 (4,6)	22,3 (5,3)	0,132
Conversión a demencia, n (%)	36 (46,2)	14 (43,8)	0,818

El sexo femenino fue el predominante en ambos perfiles, sin diferencias entre grupos. La edad media, años de educación y porcentaje de pacientes con hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia fue similar en ambos grupos. No hubo diferencias significativas en la puntuación del MMSE basal y de seguimiento entre grupos. La tasa de progresión a demencia en los pacientes del continuum Alzheimer y con patrón SNAP fue similar (46,2% vs. 43,8%, p >0,05).

Concentraciones de A β -42, tau-p y tau-t

En la [tabla 3](#) se muestra que no hubo diferencias significativas entre grupos en las concentraciones de A β -42 en LCR. Los niveles de proteínas tau total y fosforilada fueron significativamente mayores en el grupo DCL con progresión que en el grupo DCL sin progresión. Los ratios tau-t/A β -42 y tau-p/A β -42 fueron significativamente superiores en el grupo DCL con progresión. En el modelo de Cox, el riesgo de progresión a demencia fue independiente de las concentraciones de A β -42. En el modelo de regresión de los niveles de proteína tau total, después del ajuste por edad, sexo, antecedentes de hipertensión o diabetes y nivel educativo, un aumento del 10% en los valores de t-tau se asoció con un aumento del 7,60% en el riesgo de progresión a demencia (HR = 2,22, IC 95% [1,28, 3,84], p = 0,004) ([fig. 2](#)).

Discusión

La utilidad diagnóstica de los biomarcadores de EA en LCR está bien establecida y permite clasificar a los pacientes de

acuerdo con la positividad o negatividad de los diferentes marcadores biológicos de la enfermedad^{2,14-16}. La positividad de biomarcadores de EA en LCR se ha asociado a una mayor tasa de progresión de DCL de causa indeterminada a demencia en comparación a pacientes con DCL con biomarcadores negativos, lo que es mero reflejo de un diagnóstico etiológico apropiado¹⁶.

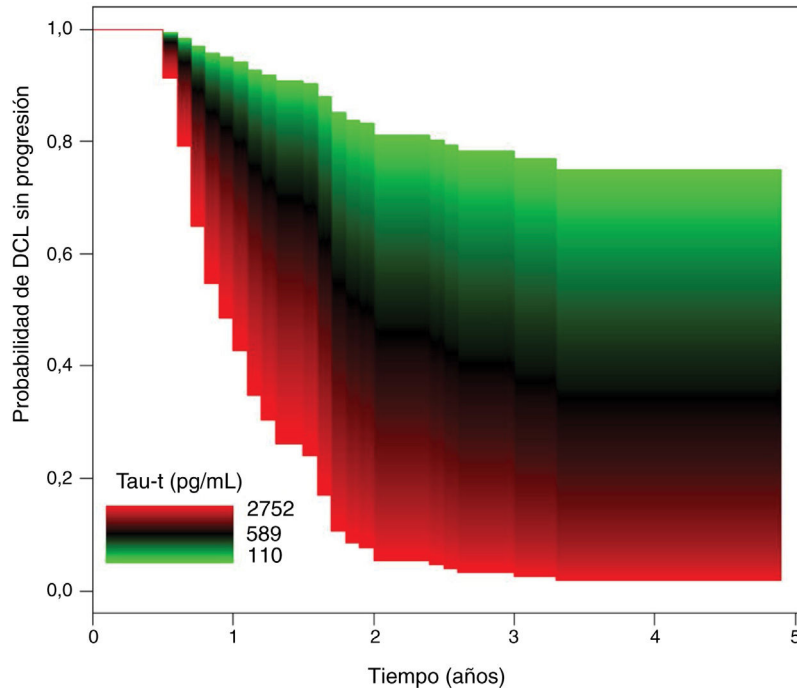
También se ha estudiado el valor pronóstico de los biomarcadores licuorales en pacientes con demencia por EA. Concentraciones mayores de proteína tau-t o tau-p se asocian a un deterioro cognitivo más rápido, que en pacientes con concentraciones menores^{6,17,18}. En estos pacientes la probabilidad de institucionalización y la mortalidad también son mayores^{8,19}. También se ha descrito que concentraciones mayores de proteína tau en pacientes con demencia por EA se asocian a un mayor grado de atrofia, especialmente en el hipocampo^{20,21}. A pesar de un adecuado diseño y metodología, en muchos de estos estudios no se consideraron criterios licuorales para la inclusión de los casos, por lo que es posible que se incluyeran pacientes con biomarcadores negativos.

La utilidad pronóstica de las concentraciones de tau en LCR en el DCL con evidencia biológica de EA es menos conocida que en pacientes con demencia debida a EA. En nuestra serie, analizamos un total de 110 pacientes con diagnóstico de DCL según criterios NIA-AA más un perfil anormal biomarcadores en LCR (perfil continuum Alzheimer o SNAP). Encontramos una clara asociación entre niveles elevados de tau-t y tau-p y la probabilidad de progresión a demencia durante el seguimiento. Las ratios tau-t/A β -42 y tau-p/A β -42 también fueron predictores de progresión a demencia. Nuestros hallazgos confirman las observaciones

Tabla 3 Niveles de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo según grupos clínicos (pacientes con DCL sin progresión y DCL con progresión)

Biomarcadores	DCL sin progresión (n = 60)	DCL con progresión (n = 50)	Valor p
A β -42, media (DE)	647,3 (141,4)	614,6 (164,4)	0,265
Tau-t, media (DE)	577,3 (277,0)	844,2 (607,7)	0,006*
Tau-p, media (DE)	91,2 (37,2)	109,9 (56,2)	0,039*
Ratio tau-t/A β -42, media (DE)	0,94(0,55)	1,56 (1,50)	0,008*
Ratio tau-p/A β -42, media (DE)	0,14 (0,07)	0,20 (0,14)	0,029*

Las concentraciones están expresadas en picogramos por mililitro (pg/mL). El signo (*) corresponde a valores p estadísticamente significativos (p < 0,05)

**Figura 2** Curvas de supervivencia modificadas de Kaplan-Meier que muestran la probabilidad de mantenerse como DCL sin progresión durante el tiempo según las concentraciones de proteína tau-t.

realizadas por van Rossum et al.^{22,23}, quienes demostraron que en pacientes con DCL y evidencia de amiloidosis, concentraciones mayores de tau-t y tau-p en LCR se asociaban a un mayor deterioro cognitivo y una progresión más acelerada a demencia. A diferencia de la serie de van Rossum, la nuestra es una serie que procede de un único centro y de un único laboratorio, eliminando así la posible interferencia de la variabilidad interlaboratorio o de distintos protocolos clínicos de trabajo, cuestiones descritas como causas relevantes de variabilidad de los resultados de biomarcadores licuorales de enfermedad de Alzheimer^{24–26}.

Nuestra serie está formada por dos grupos de pacientes desde el punto de vista licuoral. Por un lado, los pacientes con un perfil «continuum Alzheimer», definido por niveles bajos de A β -42 independientemente de los valores de tau-t y tau-p. El segundo grupo lo constituyeron pacientes con niveles de A β -42 en la zona de incertidumbre más niveles anormales de tau-t o tau-p; según algunos puntos de vista², este grupo podría representar lo que se conoce como

SNAP (*suspected non-Alzheimer disease pathophysiology*) en fase de DCL (grupo DCL-SNAP). Estudios longitudinales previos han mostrado tasas variables de progresión a demencia en pacientes con DCL con patrón SNAP. Las frecuencias de conversión son ampliamente variables según las series (3,6–56%), atribuible en parte a distintos tiempos de seguimiento^{27–32}. En nuestra serie la tasa de progresión a demencia fue similar en ambos perfiles licuorales (46,2% en el grupo continuum Alzheimer y 43,8% en el grupo SNAP), tras un seguimiento de aproximadamente tres años. Otra posible explicación a tal variabilidad es el empleo de diferentes puntos de corte para separar lo normal de lo patológico. Puntos de corte más exigentes permiten clasificar a los pacientes de una forma más específica, lo cual es especialmente útil en entornos de investigación. En la práctica clínica también es prioritario evitar de forma razonable los falsos negativos, por lo que establecer puntos de cortes demasiado exigentes podría disminuir la sensibilidad de la prueba. Los denominados patrones SNAP deben analizarse cuidadosamente en la práctica clínica, ya que algunos

de estos pacientes podrían en realidad tener cambios biológicos de EA al igual que aquellos con niveles más bajos de amiloide.

A pesar de su naturaleza retrospectiva, este estudio estuvo constituido por un grupo de pacientes muy bien definido basado en parámetros clínicos y biológicos, procedente de un único centro con unos sesgos de selección y sistemática de actuación uniformes. La exclusión de sujetos con comorbilidades o factores que podrían haber agravado el rendimiento cognitivo también contribuyó a la selección final de una muestra muy homogénea. La principal limitación fue la falta de una única herramienta o prueba utilizada para definir la progresión de DCL a demencia, que se realizó mediante el juicio clínico, pruebas neuropsicológicas y funcionales individualizadas. Una peculiaridad, más que una debilidad, fue el método de selección de casos, diseñado para identificar casos con DCL debido a EA sobre otras consideraciones, puesto que es la población que se pretende estudiar. A pesar de la heterogeneidad en la evaluación clínica, cada paciente incluido en este análisis cumplió con todos los criterios de NIA-AA para ser clasificados como DCL al inicio y para determinar la progresión a demencia durante el seguimiento. Otro punto para tener en cuenta es que el resultado de los biomarcadores era conocido por los neurólogos durante el seguimiento, aunque creemos improbable que esto haya influido a la hora de determinar la progresión del cuadro a demencia, pues esta decisión se basó exclusivamente en aspectos clínicos y no en parámetros biológicos.

Nuestros resultados sugieren que en pacientes con deterioro cognitivo leve debido a EA según criterios clínicos y un perfil licuoral alterado de biomarcadores, existe una correlación entre los niveles de tau total o fosforilada y el riesgo de progresión demencia que va más allá de la discriminación entre valores normales y alterados: concentraciones progresivamente mayores de estos biomarcadores se asocian a un mayor riesgo de progresión a demencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2016;12:459–509, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.001>.
- Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14:535–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:270–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CJ, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:263–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:280–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>.
- Sängård K, Zetterberg H, Blennow K, Hansson O, Minthon L, Lönnerdal E. Cerebrospinal fluid total tau as a marker of Alzheimer's disease intensity. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010 Apr;25:403–10, <http://dx.doi.org/10.1002/gps.2353>.
- Degerman Gunnarsson M, Lannfelt L, Ingelsson M, Basun H, Kilander L. High tau levels in cerebrospinal fluid predict rapid decline and increased dementia mortality in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2014;37(3–4):196–206, <http://dx.doi.org/10.1159/000355556>.
- Degerman Gunnarsson M, Ingelsson M, Blennow K, Basun H, Lannfelt L, Kilander L. High tau levels in cerebrospinal fluid predict nursing home placement and rapid progression in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2016;8:22, <http://dx.doi.org/10.1186/s13195-016-0191-0>.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State": A practical method for grading the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:129–138, [http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).
- Bermejo F, Morales JM, Valera C, del Ser T, Artolazábal J, Gabriel R. Comparación entre dos versiones españolas abreviadas de evaluación del estado mental en el diagnóstico de demencia. Datos de un estudio en ancianos residentes en la comunidad. *Med Clin (Barc).* 1999;112:3304.
- Reisberg B, Ferris SH, Franssen E. An ordinal functional assessment tool for Alzheimer's type dementia. *Hosp Comm Psychiatr.* 1985;36:593–5, <http://dx.doi.org/10.1176/ps.36.6.593>.
- Rami L, Molinuevo JL, Sanchez-Valle R, Bosch B, Villar A. Screening for amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease with M@T (Memory Alteration Test) in the primary care population. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007 Apr;22:294–304, <http://dx.doi.org/10.1002/gps.1672>.
- Tombaugh TN, Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol.* 2004 Mar;19:203–14, [http://dx.doi.org/10.1016/S0887-6177\(03\)00039-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0887-6177(03)00039-8).
- Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016 Jun;15:673–84, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00070-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00070-3).
- Parnetti L, Chiasserini D, Eusebi P, Giannandrea D, Bellomo G, De Carlo C, et al. Performance of aβ1-40, aβ1-42, total tau, and phosphorylated tau as predictors of dementia in a cohort of patients with mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2012;29:229–38, <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-2011-111349>.
- Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2010 Mar;6:131–44, <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2010.4>.
- Ravaglia S, Bini P, Sinforiani E, Franciotta D, Zardini E, Tosca P, et al. Cerebrospinal fluid levels of tau phosphorylated at threonine 181 in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurol Sci.* 2008 Dec;29:417–23, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-008-1023-1>.
- Kester MI, van der Vlies AE, Blankenstein MA, Pijnenburg YAL, van Elk EJ, Scheltens P, et al. CSF biomarkers predict rate of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology.* 2009 Oct 27;73:1353–8, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bd8271>.

19. Wallin AK, Blennow K, Zetterberg H, Londos E, Minthon L, Hansson O. CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease. *Neurology*. 2010 May 11;74:1531–7, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181dd4dd8>.
20. Wahlund LO, Blennow K. Cerebrospinal fluid biomarkers for disease stage and intensity in cognitively impaired patients. *Neurosci Lett*. 2003 Mar 20;339:99–102, [http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3940\(02\)01483-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0304-3940(02)01483-0).
21. Hampel H, Bürger K, Pruessner JC, Zinkowski R, DeBernardis J, Kerkman D, et al. Correlation of cerebrospinal fluid levels of tau protein phosphorylated at threonine 231 with rates of hippocampal atrophy in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2005 May;62:770–3, <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.62.5.770>.
22. van Rossum IA, Vos SJ, Burns L, Knol DL, Scheltens p, Soininen H, et al. Injury markers predict time to dementia in subjects with MCI and amyloid pathology. *Neurology*. 2012 Oct 23;79:1809–16, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182704056>.
23. van Rossum IA, Visser PJ, Knol DL, van der Flier WM, Teunissen CE, Barkhof F, et al. Injury markers but not amyloid markers are associated with rapid progression from mild cognitive impairment to dementia in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012;29:319–27, <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-2011-111694>.
24. Mattsson N, Andreasson U, Persson S, Carrillo MC, Collins S, Chalbot S, et al. CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program. *Alzheimers Dement*. 2013;9:251–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.010>.
25. Dumurgier J, Vercruysse O, Paquet C, Bombois S, Chaulet C, Laplanche JL, et al. Intersite variability of CSF Alzheimer's disease biomarkers in clinical setting. *Alzheimers Dement*. 2013 Jul;9:406–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2012.06.006>.
26. Vos SJ, Visser PJ, Verhey F, Aalten P, Knol D, Ramakers I, et al. Variability of CSF Alzheimer's disease biomarkers: implications for clinical practice. *PLoS One*. 2014;9:e100784, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0100784>.
27. Petersen RC, Aisen P, Boeve BF. Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease in the community. *Ann Neurol*. 2013 Aug;74:199–208, <http://dx.doi.org/10.1002/ana.23931>.
28. Wisse LEM, Butala N, Das SR, Davatzikos C, Dickerson BC, Vaishnavi SN, et al. Suspected non-AD pathology in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2015;36:3152–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2017.02.003>.
29. Knopman DS, Jack CR Jr, Lundt ES, Weigand SD, Vemuri P, Lowe VJ, et al. Evolution of neurodegeneration-imaging biomarkers from clinically normal to dementia in the Alzheimer disease spectrum. *Neurobiol Aging*. 2016;46:32–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.06.003>.
30. Duara R, Loewenstein DA, Shen Q, Barker W, Potter E, Varon D, et al. Amyloid positron emission tomography with (18)F-flutemetamol and structural magnetic resonance imaging in the classification of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2013;9:295–301, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2012.01.006>.
31. Caroli A, Prestia A, Galluzzi S, Ferrari C, van der Flier WM, Ossenkoppele R, et al. Mild cognitive impairment with suspected nonamyloid pathology (SNAP): Prediction of progression. *Neurology*. 2015;84:508–15, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000001209>.
32. Vos SJ, Verhey F, Frölich L, Kornhuber J, Wiltfang J, Maier W, et al. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain*. 2015;138(Pt 5):1327–38, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awv029>.