

Introducción

Malavika Tampi (Alzheimer's Association): Hola a todos. Bienvenidos a Perspectivas globales, impacto local: Vías prácticas para la integración de biomarcadores en la atención del Alzheimer.

Este programa acreditado de Educación Médica Continua lo presenta Decera Clinical Education y cuenta con el apoyo de una subvención educativa de Lilly.

Soy su moderadora, Malavika Tampi, directora de Desarrollo de Directrices de la Alzheimer's Association.

Panel

Me gustaría presentarles a nuestro panel internacional de profesores expertos, a quienes tenemos la suerte de tener hoy aquí:

- Dr. Atsushi Iwata, del Instituto Metropolitano de Geriátría y Gerontología de Tokio;
- Dr. Sebastian Palmqvist del Hospital Universitario de Skane y la Universidad de Lund;
- Dr. Jiong Shi de la Universidad de Ciencia y Tecnología de China; y
- Dr. Scott Turner, del Hospital Universitario MedStar Georgetown.

Gracias a todos por estar aquí hoy.

Cabe señalar que los miembros del panel hablarán desde sus opiniones clínicas individuales. La información que escucharán a continuación no debe considerarse como recomendaciones de la Alzheimer's Association.

Declaraciones

Aquí puede consultar todas nuestras declaraciones. Dediquen un momento a revisar esta información.

Objetivos de aprendizaje

Los objetivos de aprendizaje de hoy incluirán:

- Evaluar la evidencia emergente sobre la utilidad clínica de los biomarcadores sanguíneos para mejorar el diagnóstico oportuno y preciso de la enfermedad de Alzheimer (EA);
- Identificar a los pacientes adecuados para realizar pruebas de biomarcadores sanguíneos que permitan elaborar planes de atención individualizados;
- Aplicar estrategias basadas en la evidencia y guías clínicas sobre pruebas de biomarcadores para orientar la toma de decisiones clínicas y las derivaciones a lo largo de todo el proceso de atención de la EA.

Vías clínicas para la detección y el diagnóstico de la EA y otras demencias relacionadas

Ahora estamos avanzando hacia las vías clínicas para la detección y el diagnóstico del Alzheimer y otras demencias relacionadas.

Le cederé la presentación al Dr. Scott Turner, que ofrecerá una breve descripción general de las vías actuales de detección y diagnóstico clínico desde una perspectiva estadounidense. ¿Dr. Scott?

Dr. Raymond Scott Turner (Hospital Universitario MedStar Georgetown): Gracias por la presentación. Gracias a todos por estar aquí. Siento que el mundo del Alzheimer es diferente debido a todos los avances que se han logrado en los últimos años.

Guía de práctica clínica DETeCD-ADRD de la Alzheimer's Association 2024

¿Cómo podemos empezar con un diagnóstico de Alzheimer? Este fue un documento de consenso publicado en 2024 que analizaba siete elementos básicos que se recomiendan para la evaluación de pacientes con sospecha de deterioro cognitivo que podría deberse a la enfermedad de Alzheimer u otro trastorno demencial propio de las personas mayores.

El aspecto fundamental es establecer objetivos compartidos para el proceso de diagnóstico con el paciente y su cuidador. Con suerte, todos estarán de acuerdo y buscarán un diagnóstico para un problema médico.

Luego, por supuesto, comenzamos con su historia. Es importante conocer la historia tanto del paciente como de su cuidador. A menudo nos encontramos con historias muy diferentes. Una situación habitual es que el paciente simplemente diga: «No me pasa nada, es el envejecimiento normal, no hay problema» y que los cuidadores informen de mucho más.

El psiquiatra podría llamarlo negación. El neurólogo podría llamarlo anosognosia. Es una especie de falta de conciencia del propio problema. También podría ser necesario separar al cuidador del paciente para obtener una historia más precisa, pero normalmente podemos hacerlo juntos.

Como parte de la historia, deben centrarse tanto en la cognición como en la función y el comportamiento. Por comportamiento me refiero a cosas como depresión, ansiedad, insomnio, tal vez psicosis, paranoia u otros cambios de comportamiento que pueden ser signos o síntomas del Alzheimer.

Pasar a los factores de riesgo como hipertensión, diabetes, colesterol alto, antecedentes familiares, traumatismo craneoencefálico, antecedentes de depresión, etc., antecedentes sociales.

Luego, pasamos al examen. Para la prueba, le pediremos que se someta a una evaluación cognitiva formal, una prueba cognitiva validada. Obviamente, nos gustaría realizar una prueba como MMSE, MoCA o SLUMS, que pueden durar cinco o diez minutos, y es posible que no dispongan de ese tiempo, por lo que existen varias soluciones alternativas. Una opción es realizar una breve evaluación cognitiva que solo lleva dos o tres minutos. Otra solución alternativa es programar una cita diferente solo para hacer las pruebas cognitivas, o que otro profesional médico de la consulta pueda encargarse de la evaluación cognitiva. No es necesario que sea el médico (MD o DO) de la consulta quien la haga.

Luego, llegamos al diagnóstico: ¿se trata de un envejecimiento normal en este paciente, con una función cognitiva normal? ¿Presenta este paciente problemas subjetivos de memoria, deterioro cognitivo leve, lo que significa que la cognición está disminuyendo y es peor que antes, peor de lo esperado para su edad y nivel educativo, pero con independencia y funcionalidad intactas? ¿O es que ahora se ha visto afectada su independencia y funcionalidad? Eso entra en la categoría de demencia. Existen estadios leves, moderados y graves.

A continuación, analizaremos las posibles causas de la demencia y su base patológica. Obviamente, la patología más frecuente es la enfermedad de Alzheimer. También hay otras. Aquí es donde entran en juego los análisis de sangre de los que oírán hablar más adelante, que ayudan a diagnosticar y a determinar la base patológica del deterioro cognitivo.

Evaluación de pacientes con sospecha de deterioro cognitivo: entorno de atención primaria

Este es el diagrama de flujo recomendado para el entorno de atención primaria. No me extenderé demasiado en este tema, ya que está en revisión en función de las nuevas tecnologías de análisis de sangre y de cómo estas ayudan a realizar diagnósticos y a evaluar a los pacientes en la clínica.

Obviamente, la evaluación diagnóstica comenzaría con la historia, el examen físico, una evaluación cognitiva y, posteriormente, análisis de sangre básicos. Esto incluiría un hemograma completo, un panel de análisis químicos, TSH, B12 y quizás otros según se indique, tal vez VIH o sífilis, si existe algún factor de riesgo o antecedentes de lo anterior.

Quizás convenga consultar a un neuropsicólogo si no están del todo seguros de su evaluación cognitiva, o si se trata de un caso inusual o difícil, o si existe alguna cuestión legal o de beneficios que esté pendiente en relación con la evaluación.

Luego, en función de su nivel de confianza y del grado de evaluación que haya realizado, es posible que deseen consultar a un especialista en demencia. O, si sienten confianza, pueden continuar con los exámenes y hacer una RM del cerebro. Se prefiere la RM a la tomografía computarizada (TC), pero algunos estudios de neuroimagen buscan cambios estructurales, otras causas de demencia, especialmente accidentes cerebrovasculares, tumores y otras causas de deterioro cognitivo.

Evaluación de pacientes con sospecha de deterioro cognitivo: entorno de subespecialista en demencia

Si un paciente llega a ser atendido por un especialista en demencia, existen otras pruebas que pueden considerarse además de los análisis de sangre, por supuesto, las cuales se incorporarán a la próxima versión de estos diagramas de flujo. Los especialistas en demencia podrían solicitar otros análisis de sangre o de líquido cefalorraquídeo (LCR), considerar una PET de glucosa para distinguir la demencia frontotemporal del Alzheimer, y podrían considerar una punción lumbar para analizar las proteínas en el líquido cefalorraquídeo, incluidas A-beta 40/42, tau y tau fosforilada en el líquido cefalorraquídeo.

También se puede considerar la realización de una PET amiloide para buscar la causa del deterioro cognitivo y determinar si se trata de Alzheimer. También se podrían incorporar análisis de sangre para determinar si se debe realizar un cribado a los pacientes, si se debe proceder a una punción lumbar o a una PET amiloide.

Por supuesto, el especialista también puede consultar a un neuropsicólogo si se requiere una evaluación cognitiva más exhaustiva. El neuropsicólogo dedicará entre tres y cuatro horas a hacer con el paciente una serie estandarizada de pruebas cognitivas, con normas adaptadas a la edad y el nivel educativo del paciente, y elaborará un informe sobre sus capacidades cognitivas.

En el raro caso de pacientes con una posible mutación autosómica dominante del Alzheimer (existen alrededor de 200 árboles genealógicos en el mundo con una mutación en APP, presenilina 1 o presenilina 2), se recomienda consultar a un asesor genético para analizar las pruebas genéticas en estas personas.

Luego, juntamos todo esto, la historia clínica, el examen físico, todas las pruebas de biomarcadores para llegar a un diagnóstico, ya sea una alteración cognitiva subjetiva normal, un deterioro cognitivo leve o demencia, y luego determinamos la base patológica. Por ejemplo, se podría determinar que un paciente presenta un deterioro cognitivo leve debido a la patología de Alzheimer. Si el análisis de LCR o de sangre o la PET amiloide son indicativos de patología de Alzheimer, o podemos llegar a otro diagnóstico, como demencia por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, demencia vascular, etc.

Biomarcadores tradicionales y emergentes de la EA

Como ya he dicho, estamos ante un mundo completamente nuevo con todos estos biomarcadores emergentes, especialmente los análisis de sangre de los últimos años. Los primeros biomarcadores fueron en realidad técnicas de imagen, como la TC y la RM. Estas técnicas también pueden volverse más sofisticadas con el uso de volumetría, RM cuantitativa, por ejemplo, o RM funcional.

Luego están las PET, tenemos un ligando que analiza la captación de glucosa, una PET con fluorodesoxiglucosa, que está disponible desde hace dos o tres décadas. Más recientemente, se han desarrollado la PET amiloide y tau, que permiten observar los marcadores de la patología del Alzheimer in vivo en un paciente vivo.

También analizamos las proteínas del LCR, incluidas la beta-amiloide (A-beta), la proteína tau, la tau fosforilada en las posiciones 181 y 217, entre otras.

Más recientemente, los análisis de sangre han cobrado mucha importancia y el Dr. Palmqvist les hablará mucho más sobre ellos. Incluyen las proporciones A-beta40/42; tau fosforilada-181, 217; neurofilamento ligero o NfL para el estudio de la neurodegeneración; GFAP, proteína ácida fibrilar glial, para el estudio de la gliosis o inflamación en el cerebro. Y luego, por supuesto, las proporciones.

La primera prueba plasmática aprobada por la FDA fue la que midió la relación entre P-tau217 y A-beta 42, que se aprobó en 2025. Luego, la segunda fue la P-tau181, que también se aprobó en 2025.

También están surgiendo muchos biomarcadores digitales, pero hoy no tenemos tiempo para hablar de ellos.

Trayectorias del cambio de biomarcadores de la EA

Al ubicar todos estos biomarcadores en una línea de tiempo o marco temporal, se obtienen las llamadas curvas de Jack, que reciben su nombre de Cliff Jack de la Mayo Clinic. Es entonces cuando los biomarcadores se vuelven anormales en función de la edad. La primera proteína que se observa que se vuelve anormal es el amiloide. La proteína A-beta 42 disminuye en el LCR y el plasma, y aumenta en el parénquima cerebral en forma de amiloide depositado, detectado por la PET amiloide.

Dado que este es el primer biomarcador que se vuelve anormal, hemos desarrollado la hipótesis de la cascada amiloide, según la cual el amiloide desencadena otras patologías, incluidos los agregados de tau fosforilada, en forma de ovillos neurofibrilares, que pueden detectarse en el plasma del LCR y mediante imágenes PET tau. Esto provoca la muerte de las neuronas y la liberación de proteínas al LCR y posteriormente a la sangre, como la neurogranina y el neurofilamento ligero.

Todo esto acaba provocando la pérdida de sinapsis, la pérdida de neurotransmisores y la pérdida de neuronas, que puede medirse como atrofia en una RM, y finalmente todo esto conduce a un deterioro cognitivo y funcional.

También nos dimos cuenta de que estos biomarcadores se vuelven anormales entre 10 y 20 años antes de la aparición de cualquier signo o síntoma clínico.

Criterios de uso apropiado de AA-SNMML para PET amiloide y tau

Así es como se ven las típicas PET amiloides. Existen tres biomarcadores de ligando amiloide aprobados por la FDA. Se trata de flutemetamol, florbetaben y florbetapir, como se muestra aquí. Las imágenes superiores son PET amiloide negativas.

En las imágenes negativas que se muestran aquí, se puede observar cierta captación inespecífica en los tractos de sustancia blanca. Una vez que se pierde la unión de la sustancia blanca, eso significa que también hay una captación de ligando en la corteza, lo que indica un resultado positivo en la PET amiloide. También se puede observar que la PET amiloide positiva muestra captación del trazador hasta el cráneo. Así es como se pueden diferenciar las PET amiloide negativas de las positivas. Por convención, el flutemetamol es de color rojo, mientras que los otros dos son blancos y negros.

En la parte inferior derecha se muestra una imagen PET tau, un tipo de imagen PET que normalmente no se obtiene en la práctica clínica. Se utilizan principalmente para la investigación. En la parte superior se muestra una imagen PET tau negativa y en la parte inferior una imagen PET tau positiva. Hasta la fecha, solo existe un ligando de tau para PET aprobado por la FDA.

Marco de investigación NIA-AA 2018: esquema de clasificación AT(N)

En 2018, los biomarcadores se clasificaron según el llamado esquema de clasificación AT(N). La A corresponde al amiloide que muestra la agregación de la proteína beta-amiloide (A-beta). Mediciones de A-beta en LCR o plasma o PET amiloide. T es la proteína tau o los ovillos neurofibrilares, principalmente la proteína tau fosforilada, medida en LCR y mediante PET tau. La N representa la neurodegeneración, que consiste en la liberación de proteínas al LCR o y posteriormente al plasma a medida que las neuronas mueren. Esto podría ser tau total, así como neurofilamento ligero. Esto se puede medir mediante la pérdida de volumen cerebral en la RM y la captación anormal de glucosa en una PET.

El espectro típico del Alzheimer que se muestra en la parte inferior izquierda de esta diapositiva indica que se comienza con la positividad de la proteína amiloide, seguida de la positividad de la proteína tau y, posteriormente, de la neurodegeneración. Luego, descubrimos muchos pacientes que no encajan en esta categoría. Se las denomina patología no amiloide sospechada o patología no relacionada con el Alzheimer.

Algunas de estas patologías son principalmente tau y se denominan PART, o tauopatía relacionada principalmente con la edad. Muchas de ellas presentan agregados de TDP43, otra proteína que se acumula en el cerebro envejecido. Dan negativo en las pruebas de amiloide y tau, y sin embargo presentan deterioro cognitivo debido a los agregados de TDP43. Estas se denominan encefalopatías TDP 43 relacionadas con la edad, de predominio límbico y de inicio tardío.

Categorización de biomarcadores NIA-AA 2024

En 2024, esta categorización se actualizó. Ahora tenemos categorías T1 y T2 para la proteína tau o los ovillos neurofibrilares, y las categorías T1 se consideran diagnósticas. Estos marcadores se muestran aquí en el LCR, así como en el plasma, principalmente p-tau217, que es el mejor indicador de una PET amiloide positiva.

Estos son los biomarcadores de diagnóstico T1. Las T2 son útiles para la estadificación. Por ejemplo, la región de unión a microtúbulos tau-243 en plasma o en imágenes PET tau. Todavía tenemos neurodegeneración como neurofilamento ligero e inflamación como GFAP. Ahora hemos añadido posibles comorbilidades como la alfa-sinucleína o los cuerpos de Lewy que se observan en la enfermedad de Parkinson y la demencia con

cuerpos de Lewy, así como cambios vasculares que se detectan en las imágenes, cambios en la sustancia blanca o accidentes cerebrovasculares, accidentes cerebrovasculares francos o lacunares que se detectan en los estudios de imagen. Con frecuencia observamos copatologías además de las patologías de Alzheimer, particularmente en personas mayores.

Categorización de biomarcadores NIA-AA 2024

Este es, de nuevo, el documento de revisión de 2024. En la parte superior se encuentran la etapa clínica, etapas cero, I, II, III y IV.

La etapa I es la A-plus T-minus asintomática y luego se pasa al deterioro cognitivo leve temprano y al deterioro cognitivo leve (DCL) y la demencia. A la izquierda se muestran las etapas patológicas. Comenzamos con A, B, C y D. A medida que avanzamos hacia PET tau positiva y la tau se propaga por todo el cerebro.

La progresión típica se muestra en la flecha amarilla. Si presenta muchas comorbilidades, las curvas se desplazan hacia la derecha y su estado clínico es mucho peor de lo que cabría esperar según sus biomarcadores de Alzheimer. Si poseen factores de resiliencia, como por ejemplo el gen APOE2, una dieta mediterránea, ejercicio, etc., entonces tienen factores de resiliencia y su cuadro es mejor de lo que cabría esperar según sus biomarcadores de Alzheimer.

Evidencia actual sobre la utilidad de los BBM en el diagnóstico y tratamiento de la EA

Le daré el turno de palabra al Dr. Palmqvist ahora.

Malavika Tampi: Muchísimas gracias, Scott. Adelante, Sebastian.

Dr. Sebastian Palmqvist (Universidad Malmo Lund): Gracias por esa descripción tan completa. A continuación, presentaré diapositivas más detalladas sobre biomarcadores sanguíneos.

¿Qué mide la proteína tau fosforilada (P-Tau)?

Quería empezar por lo básico. ¿Qué es lo que realmente mide la proteína p-tau? Porque la proteína p-tau es el biomarcador sanguíneo más común que se comercializa y cuenta con la aprobación regulatoria.

La proteína tau y la p-tau son componentes básicos de los microtúbulos, que son un sistema de transporte en la célula y, probablemente desencadenado por la acumulación de placas beta-amiloides en el cerebro, observamos una hiperfosforilación y secreción de tau. Esa hiperfosforilación puede ocurrir en diferentes sitios de la proteína tau, y eso se indica mediante los diferentes números que siguen a p-tau. Podría tratarse de p-tau181, p-tau217 o p-tau231. Tienen propiedades ligeramente diferentes, a las que volveré más adelante.

Llevamos casi tres décadas midiendo la proteína tau fosforilada (P-tau) en LCR. La versión que estamos midiendo en LCR, y la única disponible comercialmente, es la p-tau181.

La proteína P-tau se asocia de forma independiente tanto con la patología beta amiloide en la enfermedad de la EA como con la patología de los ovillos de tau. Se trata de asociaciones estadísticas. La proteína P-tau no mide ninguna de estas patologías, sino algo diferente, pero está asociada a ellas.

Especialmente al comienzo de la enfermedad, la proteína p-tau217 o la p-tau en general está mucho más asociada con la placa beta amiloide. A medida que la enfermedad progresa, la asociación con la patología de los ovillos de tau en el cerebro se vuelve cada vez más fuerte.

Trayectorias del cambio de biomarcadores de la EA

Volviendo a la diapositiva que mostró Scott, solo quería destacar algunos aspectos desde la perspectiva de los biomarcadores sanguíneos. Como se puede observar, en términos de cronología, los cambios en el plasma se aprecian casi al mismo tiempo que en LCR. Yo diría que quizás el biomarcador correspondiente en LCR sea ligeramente más sensible.

En cuanto a los aumentos de los diferentes analitos de p-tau217, observamos probablemente los primeros aumentos en p-tau231, seguidos de aumentos tanto en p-tau181 como en p-tau217. A medida que la enfermedad progresa, seguimos observando aumentos en la proteína p-tau217. Tanto en p-tau231 como p-tau181 tienden a estabilizarse y alcanzar una meseta mucho antes en el proceso de la enfermedad.

P-tau217 es el más prometedor entre los analitos de P-Tau

¿Cómo se comparan estos métodos en términos de identificación de la patología de la EA, medida mediante LCR o PET amiloide?

A continuación, pueden ver el metaanálisis más grande realizado hasta la fecha de diferentes ensayos de p-tau181 y la combinación de diferentes ensayos de p-tau217 y 231. Como puede verse, en las AUC que indican la precisión discriminativa, se observa que la mejor precisión discriminativa se observa para p-tau217.

La razón del mejor rendimiento se explica realmente por el aumento exponencial de p-tau217.

Aquí presentamos un estudio comparativo directo que analiza diferentes ensayos de p-tau en la misma población. Como puede verse, la p-tau217 es la clara ganadora, donde se observan aumentos con enfermedad de la EA en comparación la ausencia de esta que oscilan entre el 500 % y el 600 %.

En el caso de p-tau181, no tienen lo mismo, ni siquiera la autorización regulatoria. P-tau181 se encuentra en la parte inferior de esta diapositiva o en un diagrama de bosque.

¿Qué ocurre con la relación A β 42/A β 40 en plasma?

¿Qué ocurre con A-beta 42/40? Es bueno destacar esto, porque noté en la encuesta que esta fue la que más respaldaron en términos de análisis de sangre independiente. Según tengo entendido, solo existe un ensayo independiente aprobado para la determinación de la proteína beta-amiloide 42/40, pero a menudo se incorpora en los ensayos de proteína tau fosforilada que se comunican a los médicos.

El valor de A-beta 42/40 es un poco más complicado de usar para los médicos, porque, a diferencia del aumento del 500 % al 600 % que vemos con p-tau217, aquí solo hay una disminución muy pequeña, de alrededor del 10 % al 20 %. Diría que el 20 % es quizás una sobreestimación. Normalmente, la disminución oscila entre el 10 % y el 15 %. Esa pequeña diferencia se debe a la presencia de beta-amiloide periférico, que atenúa el contraste entre la EA y la ausencia de esta enfermedad.

Dentro de una cohorte determinada, las diferencias podrían parecer bastante aceptables si se observa el panel de la izquierda, donde se muestra un ensayo de espectrometría de masas A-beta 42/40 de gran precisión. Los niveles varían bastante entre las distintas cohortes. Esto se debe a que la beta-amiloide es bastante sensible a la forma en que se manipula la muestra, al tipo de tubos que se utilizan e incluso a la hora del día en que se toma la muestra. Por lo tanto, resulta mucho menos fiable como biomarcador independiente.

En ocasiones, puede aportar cierto valor de apoyo si se combina con p-tau217, pero por lo general no es algo lo suficientemente sólido como para utilizarse por sí solo.

Puntos de corte de Lumipulse aprobados por la FDA y con marcado CE para plasma frente a LCR

Ahora que contamos con análisis de sangre y análisis de LCR autorizados por los organismos reguladores, resulta interesante ver cómo se comparan entre sí.

Aquí se presenta un estudio que utiliza la PET amiloide como estándar de referencia o verdad, y realiza una comparación directa del Lumipulse CSF A-beta 42/40 aprobado regulatoriamente con los puntos de corte autorizados regulatoriamente y lo compara con el plasma p-tau217 aprobado por la FDA a A-beta 42 utilizando el ensayo Lumipulse y también la marca CE muy reciente, que es la aprobación regulatoria europea correspondiente solo para plasma p-tau217 y los puntos de corte aprobados regulatoriamente.

Si observamos la atención especializada, el análisis de sangre tiene en realidad una precisión ligeramente mayor que el análisis de LCR o, mejor dicho, una mayor correspondencia con la PET amiloide. Esto se debe a que se obtienen más falsos positivos al usar LCR que al usar plasma.

En atención primaria, la situación es ligeramente diferente. Por ejemplo, la A-beta 42 en plasma parece ser, al menos en este estudio, un poco más difícil de medir, lo que podría deberse a las circunstancias analíticas en la atención primaria en un entorno menos controlado, pero la p-tau217 se comporta de manera muy similar.

¿Qué quiere decir esto? ¿Significa esto que a veces un análisis de sangre es más preciso que un análisis de LCR?

No existe un estándar de referencia universal, solo estándares de referencia complementarios

Yo diría que no, porque el punto que me gustaría destacar aquí es que la A-beta 42/40 en el LCR, la p-tau217 en plasma y la PET amiloide miden diferentes aspectos de la patología de la EA, y ninguna de ellas es más precisa que la otra PET.

Mide la proteína beta-amiloide fibrilar no soluble que se ha acumulado con el tiempo. Así que medía lo que había estado sucediendo en el cerebro. Luego tenemos A-beta 42/40 en LCR para medir lo que está sucediendo en este momento y lo que está sucediendo con las especies solubles de A-beta.

La proteína p-tau217 u otras variantes de p-tau también miden lo que está sucediendo ahora, pero miden otro aspecto de la patología. En la diapositiva anterior, el menor rendimiento de A-beta 42/40 en LCR probablemente se deba a una mayor sensibilidad, como vimos en las llamadas curvas de Jack o las trayectorias comienzan a aumentar.

Es muy importante tener esto en cuenta al comenzar a implementar un análisis de sangre, porque sé que muchos médicos, al principio, quieren realizar un seguimiento de cada paciente con un análisis de LCR o una PET para conocer mejor el análisis de sangre. Quiero recalcar que el hecho de que el análisis de LCR o la prueba PET no muestren lo mismo que el análisis de sangre no significa necesariamente que sean más precisas.

Guía de práctica clínica de la Alzheimer's Association

Finalmente, quiero brindarles algunas actualizaciones de las Guías de práctica clínica de la Alzheimer's Association sobre biomarcadores sanguíneos para detectar la patología de la EA en personas con deterioro cognitivo dentro de un entorno de atención especializada.

Formo parte de un panel compuesto por clínicos y metodólogos expertos que llevan varios años trabajando en este tema.

Resultados de las pruebas de sangre utilizando un único punto de corte

En la primera versión, el panel y la asociación recomendaron el uso de un análisis de sangre como prueba confirmatoria de la patología de la EA si alcanzaba una sensibilidad y especificidad de al menos el 90 %, y recomendaron el uso de un análisis de sangre como prueba de cribado si alcanzaba una sensibilidad de al menos el 90 % y una especificidad de al menos el 75 %.

En la primera iteración del metaanálisis, utilizando un único punto de corte —dado que era lo que se había publicado hasta entonces—, observamos que algunas de las pruebas alcanzaron el umbral para las pruebas de triaje, pero ninguna de las pruebas disponibles comercialmente alcanzó el umbral para una prueba confirmatoria utilizando un único punto de corte.

Actualización en curso (prevista en un principio para el invierno de 2026)

Actualmente estamos trabajando en una actualización. Seguiremos trabajando con personas que reciben atención especializada y que presentan deterioro cognitivo objetivamente verificado, pero ahora nos centraremos más en las pruebas disponibles comercialmente y analizaremos tanto el enfoque de uno como el de dos puntos de corte, ya que el enfoque de dos puntos de corte podría ayudar a que la prueba alcance un estado confirmatorio, e incluiremos también diferentes proporciones porque son las que están aprobando los organismos reguladores. Aun así, nos encontramos en una etapa en la que probablemente utilizaremos recomendaciones que no estén ligadas a ninguna marca.

2 funciones clínicas: confirmación frente a exclusión de la patología de la EA

También nos centraremos en diferentes escenarios donde usamos la prueba para confirmar o descartar un diagnóstico y veremos cómo funciona en diferentes entornos previos a la prueba o de prevalencia, ya sea cuando tenemos una sospecha muy alta de EA con un fenotipo clínico típico —donde la prevalencia o probabilidad previa a la prueba es de alrededor del 75 %—, en un entorno de atención especializada promedio —donde suele ser de alrededor del 50 %— o en un individuo más joven y/o una presentación típica —donde baja al 35 %—.

Dicho esto, quisiera agradecerles su tiempo y cederle la palabra a Malavika.

Herramienta de apoyo a la toma de decisiones de la Alzheimer's Association para el uso de BBM para la patología de la EA en atención primaria

Malavika Tampi: Muchas gracias, Dr. Palmqvist. También quiero señalar que la Alzheimer's Association ha desarrollado una herramienta de apoyo a la toma de decisiones para el uso de BBM en la patología de la EA en atención primaria. Debería estar disponible hoy mismo. Si desean obtener más información sobre ALZPro, más adelante les proporcionaremos información al respecto, pero antes un detalle sobre los centros de atención primaria y nuestros recursos para dichos centros.

A continuación, el Dr. Jiong Shi presentará datos de BBM procedentes de China. Muchísimas gracias a todos.

Dr. Jiong Shi (Universidad de Ciencia y Tecnología de China): Gracias. Me alegra estar aquí.

Enfoque en la evolución de los estudios de diagnóstico basado en BBM en China

Voy a presentar un análisis detallado sobre la evolución del uso de BBM en China.

Comparación directa de BBM en el estudio chino CLEAR-AD

Realizamos una comparación directa para ayudar a los médicos a elegir cuál es la mejor opción para el uso de BBM en la enfermedad de Alzheimer.

Este estudio valida rigurosamente el rendimiento diagnóstico de BBM para la enfermedad de Alzheimer. La conclusión principal es que, en múltiples plataformas de prueba, el uso de p-tau217 en plasma o la relación p-tau217/A-beta42 demostraron de forma consistente una precisión alta y comparable en la identificación de la positividad de A-beta en la PET.

Como puede verse a la izquierda, la curva AUC para p-tau217 por sí sola muestra un excelente poder predictivo de A-beta en PET. A la derecha, observamos un sólido desempeño discriminatorio entre grupos clínicos clave, como la enfermedad de la EA frente a la normalidad y los diferentes subgrupos de DCL. Estos hallazgos representan un paso importante para que el diagnóstico del Alzheimer sea más accesible y menos invasivo.

Desafíos en la aplicación clínica de las pruebas BBM

Si bien la ciencia es bastante prometedora, especialmente de lo que hablamos anteriormente sobre el desarrollo de BBM, debemos reconocer las dificultades del mundo real que implica la implementación de BBM. Pueden agruparse en tres áreas principales:

- Práctica,
- Diagnóstico y
- Tratamiento.

En la práctica, necesitamos más datos del mundo real y una mejor formación de los profesionales sanitarios sobre cómo utilizar estas pruebas.

Necesitamos directrices claras para la interpretación del diagnóstico, y debemos generar confianza en el análisis de sangre como una alternativa válida tanto a la PET como al análisis de LCR.

En lo que respecta al tratamiento, el marco regulatorio aún está en desarrollo y carecemos de herramientas para estratificar eficazmente a los pacientes y asignarles terapias específicas.

En definitiva, un reto fundamental sigue siendo cómo interpretar con precisión los resultados y comunicarlos eficazmente a los pacientes.

Aplicación potencial del modelo de doble corte de P-tau217 en plasma

Para abordar estas dificultades, proponemos un flujo de trabajo de diagnóstico práctico de dos pasos que utiliza el modelo de doble punto de corte basado en el p-tau217 en plasma. Comienza con pacientes que presentan síntomas de deterioro cognitivo. Se realiza una medición sencilla de p-tau en plasma. Posteriormente, los resultados se introducen en un modelo de estratificación de riesgos para determinar la probabilidad de una patología A-beta subyacente.

Esto da lugar a tres posibles vías. En pacientes con alta probabilidad de padecer la enfermedad, podemos realizar un diagnóstico clínico presuntivo de EA y considerar un tratamiento específico. En pacientes con baja probabilidad, podemos descartar la EA e investigar otras causas, tal como Sebastian explicó anteriormente sobre confirmar o descartar la enfermedad.

Y lo que es más importante, solo el grupo intermedio probable, que representa menos del 20 % de los pacientes, necesitará pruebas confirmatorias adicionales como la PET A-beta. Este enfoque simplifica significativamente el proceso de diagnóstico y reduce los costes para los pacientes y el sistema de salud.

Discusiones sobre casos de pacientes

Malavika Tampi: Muchas gracias, Jiong. Ahora me gustaría invitar a todo el panel a debatir sobre la integración de las pruebas BBM en la práctica clínica, tanto en la actualidad como de cara a lo que podemos esperar en un futuro próximo.

Tenemos tres casos clínicos que analizar. En esta sección, vamos a leer detenidamente cada diapositiva de la presentación del caso. Se va a realizar una encuesta y podremos comentar brevemente los resultados. A continuación, pasaremos a un debate moderado con los miembros del panel.

Caso clínico n.º 1: El dilema de la atención primaria

Analicemos nuestro primer caso. Una mujer de 68 años acude a una visita anual rutinaria acompañada de su hija. Su historial muestra una gestión previa poco inconstante, como un historial de adherencia subóptima a la medicación, y el régimen de medicación ha sido estable durante varios años, con informes de buena adherencia reciente, algo que su hija ha confirmado.

Actualmente, obtiene una puntuación límite indeterminada en una breve prueba cognitiva, y cuando se le pregunta, dice que últimamente se ha sentido más olvidadiza. Su hija coincide en que ha notado algunos problemas de memoria, pero nada que le preocupe gravemente.

El médico de atención primaria considera la realización de la prueba BBM, pero le preocupan los posibles falsos positivos y no está seguro de cómo deberían influir los resultados en la toma de decisiones clínicas.

Caso clínico n.º 1: Conversación

Conversación con nuestro panel hoy aquí. Comencemos con la primera pregunta. ¿Qué indican las evidencias sobre los BBM en pacientes con comorbilidades que pueden afectar los síntomas cognitivos y dificultar la evaluación diagnóstica?

Esto va a ser un debate abierto. Estimados miembros del panel, siéntanse libre de intervenir y, una vez que hayan terminado de comentar, podremos pasar a la siguiente pregunta. Adelante, Sebastian.

Dr. Palmqvist: Tal vez pueda comenzar con el primer punto de la lista, que trata sobre las comorbilidades. En este caso se puso de manifiesto la función renal, y diría que, a juzgar por los valores obtenidos, no existe ninguna contraindicación para solicitar un análisis de sangre. Incluso si el valor de EGFR baja a alrededor de 60, los análisis de sangre suelen dar muy buenos resultados. Es solo cuando bajas a alrededor de 40 que ves aumentos, e incluso hasta 30, podrías ver aumentos de alrededor del 100 % de las concentraciones.

Una vez más, hay que recordar que la concentración en la EA frente a la ausencia de esta enfermedad ronda el 500 %, el 600 %. Mucho más alto. Lo que se suele observar es un resultado de la prueba bastante positivo, o quizás que se sitúe en la zona intermedia.

En general, con respecto a otras comorbilidades que podrían no afectar la concentración de p-tau217, pero sí la cognición. Yo diría que es bueno comenzar por intentar observarla y ver si existen comorbilidades que puedan tratarse y que puedan afectar la cognición, antes de pensar en un análisis de sangre. Solo algunos comentarios iniciales.

Malavika Tampi: Scott?

Dr. Turner: Sí, solo los comentarios iniciales. Solo se realizó una breve evaluación cognitiva y los resultados fueron intermedios o ambiguos. Me mostraría reacio a tomar cualquier decisión sobre la inclusión de un biomarcador sanguíneo basándome en esta evaluación cognitiva tan rápida y con un diagnóstico poco claro.

Lo primero que haría sería realizar al menos una evaluación cognitiva más extensa y exhaustiva, ya sea el MMSE, el MoCA o el SLUMS. Si realmente no quiere dedicar tiempo a eso, tal vez podría enviar a la paciente a un neuropsicólogo para una evaluación cognitiva completa. Luego, basándome en esos resultados, tomaría la decisión de realizar o no la prueba de biomarcadores en sangre si la función cognitiva es anormal. Porque en este momento no queremos solicitar ningún biomarcador a una persona con función cognitiva normal.

Todas las recomendaciones indican que, si una persona es normal, no debe someterse a estas pruebas de biomarcadores, ya que aún no existen tratamientos para personas normales, aunque algunas puedan tener alguna patología de Alzheimer, y en este momento solo causaría ansiedad innecesaria.

Evidentemente, si la función cognitiva es anormal, entonces sin duda pasaría al biomarcador en sangre.

Malavika Tampi: Gracias, Scott. ¿Atsushi?

Dr. Atsushi Iwata (Instituto Metropolitano de Geriátría y Gerontología de Tokio): Sí. Solo quiero asegurarme de que esta paciente no tome ningún inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina porque tiene hipertensión y el medicamento afectará el valor de A-beta 42. Asegúrense de que no esté tomando ese tipo de medicamento.

Malavika Tampi: Gracias.

Siguiente pregunta. ¿Qué información proporcionaría un resultado positivo, negativo o indeterminado de BBM en este caso? Esta es una pregunta que nos hacen con frecuencia.

Dr. Palmqvist: Estoy totalmente de acuerdo con lo que dijo Scott. Esto es muy importante al tratar de responder a esta parte de la conversación, porque realmente no conocemos la probabilidad previa a la prueba, ya que desconocemos el estado cognitivo de esta persona.

Las breves pruebas cognitivas que se mostraron aquí tienen una sensibilidad muy baja en la etapa de DCL. Por lo tanto, primero necesitamos comprender mejor la etapa cognitiva y, si es posible, también el perfil cognitivo: ¿es específicamente amnésico o no? Eso facilita mucho la interpretación de un resultado positivo en la prueba, ya que actualmente existe el riesgo de obtener muchos resultados falsos positivos al analizar a este tipo de pacientes.

Dr. Turner: Yo diría que si la paciente presenta deterioro cognitivo y el biomarcador en sangre es positivo o indeterminado, entonces probablemente procedería a realizar una PET amiloide. Dado que en Estados Unidos no hay mucha gente entusiasmada con las punciones lumbares, solemos realizar muchas más pruebas de positividad de amiloide mediante PET que mediante análisis de LCR.

Dr. Shi: Sí, estoy de acuerdo con Scott.

Malavika Tampi: Perfecto. ¿Cómo influiría cada uno de estos resultados en sus recomendaciones clínicas para esta paciente? Seguimos otros protocolos de diagnóstico. ¿Existe alguna recomendación del panel para complementar un diagnóstico realizado mediante PET o LCR, por ejemplo?

Dr. Turner: Si existe deterioro cognitivo, un biomarcador sanguíneo positivo o una PET amiloide indeterminada y positiva, entonces comenzaría a hablar sobre las posibles terapias anti-amiloides que actualmente están disponibles para la enfermedad de Alzheimer. Comprueben si la paciente está interesada y si cumple los requisitos.

Dr. Iwata: Estoy totalmente de acuerdo, ya que esta paciente presenta síntomas muy leves y es una muy buena candidata para la terapia anti-beta-amiloide.

Malavika Tampi: Bien. ¿Cómo se abordan estos matices con la paciente y su hija? ¿Cómo se aborda la toma de decisiones compartida en este contexto particular?

Dr. Palmqvist: En este primer punto, sin realizar más exámenes, explicaría cuidadosamente por qué podría ser difícil hacer un análisis de sangre y que me resultaría muy difícil interpretar el resultado antes de realizar, por ejemplo, pruebas cognitivas más avanzadas, ya que muchos pacientes pueden ser bastante persuasivos. Han leído sobre este análisis de sangre. Quieren hacérselo. Por lo tanto, es muy importante explicar que sin una evaluación adicional, no puedo interpretar correctamente la prueba. Eso es algo que yo explicaría y usaría para motivar hacer pruebas cognitivas adicionales.

No sé qué harían Shi y Scott.

Dr. Turner: Sintetizamos todos los datos, el historial, el examen, todas las pruebas de biomarcadores. Llegamos a un diagnóstico clínico. Luego, basándonos en los biomarcadores disponibles, llegamos a un diagnóstico patológico, presentamos toda esta información a la paciente y a su familia, les brindamos mucha información y les explicamos qué opciones pueden estar disponibles en cuanto a otras pruebas que puedan ser necesarias o si existen otros tratamientos disponibles.

Con suerte, todos estarán de acuerdo, pero a menudo nos encontramos con miembros de la familia que tienen opiniones diferentes.

Malavika Tampi: Atsushi, Jiong, ¿algún comentario desde su parte del mundo?

Dr. Iwata: Como ya he dicho, esta paciente tiene síntomas muy leves y es una muy buena candidata para la terapia anti-beta-amiloide. Si están dispuesta a someterse a los tratamientos terapéuticos, le recomendaría que procediera a hacerse una PET amiloide o quizás una prueba de LCR. Si los resultados son positivos, sin duda le recomendaría que siguiera con la terapia. Por supuesto, hablamos del estado del gen APOE4.

Dr. Shi: Sí. En este caso, por supuesto, las pruebas cognitivas son de gran ayuda. Además, si utilizamos el doble punto de corte, también será útil, porque si se utiliza un punto de corte alto, es probable que se pierda el diagnóstico en esta paciente, ya que presenta quejas cognitivas. Quizás exista alguna patología de A-beta que pueda validarse mediante los altos umbrales de corte.

Malavika Tampi: Bien.

Dr. Turner: Suelo utilizar el biomarcador sanguíneo si el resultado es claramente positivo, como apoyo al diagnóstico patológico del Alzheimer. Si alguien no está interesado o no reúne los requisitos para el tratamiento con anticuerpos, probablemente no le haría una PET amiloide ni la genotipificación de APOE para hablar sobre los riesgos de la terapia con anticuerpos anti-amiloide.

Suelo limitarme a realizar un examen físico y un análisis de biomarcadores en sangre. Si el resultado es claramente positivo, el paciente padece claramente la enfermedad de Alzheimer. Y si no hay interés o no se cumplen los requisitos para recibir anticuerpos, entonces me detendría aquí.

Dr. Shi: Sí.

Malavika Tampi: Lo que hemos escuchado hoy del panel aquí presente es la importancia de decidir cuidadosamente si se debe realizar una prueba o no, basándose en la función cognitiva del paciente después de la prueba, y luego seguir las vías de diagnóstico disponibles y considerar la elegibilidad para el tratamiento, así como formar parte de un enfoque de toma de decisiones compartida.

Caso clínico n.º 2 El resultado límite

El siguiente caso clínico presenta un resultado límite. Una mujer de 55 años sin problemas de salud importantes acudió por voluntad propia a la clínica de la memoria, solicitando una evaluación cognitiva debido a síntomas intermitentes. Estas son algunas de las cosas que dice durante su visita.

«A menudo entro en una habitación y olvido para qué he venido. No puedo recordar mis actividades de los últimos días sin consultar el calendario. Siempre he hecho crucigramas, pero ahora no recuerdo ni la mitad de las palabras».

Preocupación debido a los fuertes antecedentes familiares de EA, ya que tanto la madre como el abuelo materno desarrollaron los primeros síntomas de demencia alrededor de los 60 años y su salud se deterioró rápidamente. Tras una evaluación cognitiva inicial y una entrevista, existe un indicio de deterioro cognitivo leve.

El estudio diagnóstico incluyó una prueba BBM disponible comercialmente, por ejemplo, una prueba p-tau217, que arrojó resultados indeterminados. Se ha programado una cita de seguimiento para analizar estos resultados y los próximos pasos.

Caso clínico n.º 2 Conversación

Debate del panel. Comencemos con el primer punto. ¿Cuál es la mejor manera de comunicar a una paciente un resultado límite de la prueba BBM? Consideren qué factores individuales de la paciente tienen en cuenta en esta discusión. Por ejemplo, el nivel de ansiedad. Esto es algo que Scott ya había mencionado antes. ¿En qué se diferencian estas conversaciones en los distintos contextos culturales globales? Sebastián, comencemos con usted.

Dr. Palmqvist: Sí, gracias. Tal vez pueda empezar por explicarles a los médicos que esta no es necesariamente la forma en que se lo explicaría quizás a la paciente. En la encuesta observé que la mayor incertidumbre radicaba en cómo interpretar los resultados.

Aquí se utilizó el término indeterminado, y eso se puede observar en algunos de los textos reglamentarios aprobados. También vemos, para el mismo tipo de resultados de pruebas, el término «probablemente positivo». Lo que todos quieren decir es que se trata de un resultado de prueba intermedio. Utilizando tanto la PET amiloide como la medición de p-tau217 en LCR, podemos observar que, por lo general, el análisis de sangre determina con bastante precisión la cantidad de patología de la EA en el cerebro como intermedia.

En este grupo, observamos señales ligeramente elevadas en la PET amiloide o niveles ligeramente elevados de p-tau217 en LCR. Esto es de esperar en una enfermedad en la que se observa un aumento gradual de la patología p-tau. No hay un cambio claro de lo normal a lo anormal como se ve en el caso de la proteína beta-amiloide 42/40 en LCR. Allí el cambio es bastante drástico, pero se produce un aumento gradual. Esto es lo que suele quedar registrado en esta zona intermedia. Esta es la explicación para los médicos.

Tal vez pueda hacer una pausa aquí y podamos repasar y tratar cómo explicárselo a los pacientes.

Dr. Iwata: Me gustaría hacer hincapié en los problemas de ansiedad esto genera, ya que es probable que los resultados intermedios aumenten la ansiedad de la paciente. Si la paciente está muy ansiosa por su resultado positivo de amiloide, definitivamente le recomendaría que se hiciera una PET o un análisis de LCR para confirmar el resultado.

No estoy seguro de si eso va a resolver su ansiedad o no, pero podría ser una solución en parte para ella.

Dr. Turner: Solo un par de puntos sobre este caso. Siempre intento obtener el historial clínico del paciente, pero también de alguien que lo conozca bien. A menudo, los pacientes no tienen a nadie que los conozca bien, y quizás este sea un ejemplo de ello.

Al igual que la demencia tiene muchas causas, el DCL también tiene muchas causas. Es posible que tenga DCL clínico, pero no necesariamente debido a la enfermedad de Alzheimer. Podría tratarse de cuerpos de Lewy, frontotemporal o vascular. Podría haber otra cosa que esté causando el DCL.

Ahora contamos con este biomarcador intermedio basado en la sangre. Sin duda, procedería a realizar una PET amiloide para determinar si el DCL se debe a una patología amiloide en este caso. Si la prueba PET amiloide resulta negativa, podría aliviar parte de la ansiedad. Si el resultado es positivo, entonces podríamos empezar a hablar de posibles terapias.

Dr. Shi: Sí. Estoy de acuerdo con Scott. Si tenemos más información de la prueba neuropsicológica, por ejemplo, si este DCL es de tipo amnésico o no, por la historia clínica parece que sí, pero aún se necesitan más datos de la neuropsicología.

Además, en su caso, es evidente que tiene antecedentes familiares. Independientemente de si realmente padece la patología de la EA o no, merece una prueba confirmatoria.

Malavika Tampi: Una pregunta que tengo es: ¿cómo harían los médicos del panel un diagnóstico diferencial como parte del proceso de toma de decisiones antes de implementar un biomarcador sanguíneo, o acaso no lo harían?

Dr. Turner: Sí. Obviamente, la demencia tiene muchas causas, al igual que el DCL. Por lo tanto, existe un diagnóstico diferencial muy amplio. Muchas de estas afecciones se descartan con los análisis de sangre iniciales, la vitamina B12, la TSH y otros estudios de imagen, preferiblemente la RM o la TC. Así que quedan principalmente los diagnósticos diferenciales neurodegenerativos: Alzheimer, cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, vascular y otras causas de demencia.

Luego, básicamente, se sigue el proceso, incluyendo estos biomarcadores basados en la sangre, para intentar llegar a un diagnóstico clínico y patológico preciso de los síntomas clínicos.

Quiero hablar de ello desde una perspectiva japonesa. Si no recuerdo mal, era una mujer relativamente muy joven. En la población japonesa, esas personas tienden a no tener problemas vasculares porque los hombres son más vulnerables a los componentes vasculares. Debido a su juventud, es poco probable que padezca PART, tauopatía primaria relacionada con la edad o cualquier otra enfermedad tardía.

Existe la posibilidad de que padezca demencia o tal vez DCL; la enfermedad podría ser Alzheimer o enfermedad por cuerpos de Lewy. Si puedes distinguir o diferenciar entre esas dos, eso constituiría un diagnóstico bastante preciso para ella.

Una cosa más que podría decir sobre el diagnóstico diferencial en este caso es que, en la EA, a esta edad —55 años— no se presentan síntomas de la patología de la EA sin una presencia muy clara de una alta carga patológica de EA. Tras realizar un análisis de LCR y una PET, si la causa es una patología de la EA, los resultados serán claramente anormales.

En este caso, dado que el análisis de sangre solo muestra resultados intermedios, no es muy probable que su DCL se deba a una patología de la EA, diría yo. Por supuesto, en una persona joven como esta, definitivamente haría un seguimiento para confirmarlo y probablemente ayudará aquí porque los niveles tienden a ser muy altos en estas personas, a diferencia de las personas mayores en las que generalmente son más bajos.

Malavika Tampi: Bien. Sabemos que el acceso a la PET y a la prueba de LCR puede variar regionalmente e incluso dentro de ciertas regiones. Puede existir una gran variabilidad en la accesibilidad a estas pruebas diagnósticas. ¿Cómo prevé que se gestione el acceso en diferentes escenarios?

En lo que respecta al acceso a las terapias dirigidas al amiloide, ¿influye el interés del paciente en la decisión de realizar pruebas confirmatorias?

Dr. Turner: Puedo empezar con ese. Hay algunas zonas del país que no tienen acceso a la PET. En Estados Unidos no hay mucho entusiasmo por las punciones lumbares. En ocasiones, es posible que solo disponga de un análisis de sangre, además del historial clínico y la exploración física.

Se han comunicado casos de pacientes tratados con anticuerpos anti-amiloides basándose únicamente en un análisis de sangre positivo, lo que respalda un diagnóstico de DCL debido a patología de Alzheimer o demencia leve debida a la enfermedad de Alzheimer.

El acceso es más difícil para los pacientes que no reúnen los requisitos para recibir Medicare. En Estados Unidos, algunas aseguradoras todavía consideran que estas pruebas y tratamientos son experimentales, por lo que el acceso puede suponer un problema. Una posible solución sería comprobar si existe algún estudio de investigación para el que el paciente pueda ser candidato, que incluya una PET amiloide o un análisis de LCR. Esa es otra forma de intentar acceder a estos resultados de biomarcadores cuando no están cubiertos. Por supuesto, el pago por cuenta propia puede o no ser una opción para algunos pacientes que deseen obtener estos resultados.

Si no se puede conseguir ninguna de estas opciones, siempre se puede esperar a ver qué pasa con el tiempo. Se puede volver a examinar al paciente en seis o doce meses, y tal vez repetir los análisis de sangre en ese mismo plazo para ver qué sucede con el tiempo. Sé que el simple hecho de mirar y esperar no va a aliviar la ansiedad de nadie. Si no se puede conseguir otra cosa, es posible que se vean obligados a hacerlo.

Malavika Tampi: ¿Algún otro comentario del panel antes de pasar al siguiente caso clínico?

Caso clínico n.º 3: Sistemas diferentes, vías diferentes

Caso clínico tres: sistemas diferentes, vías diferentes. En esta situación, un hombre de 62 años fue derivado a un especialista en demencia por su médico de cabecera, quien le diagnosticó provisionalmente demencia en etapa temprana basándose en los síntomas comunicados por el paciente o un informante y una evaluación breve, como MMSE o MoCA. En cada país, el protocolo de evaluación típico que realiza el médico de atención primaria en comparación con la visita inicial a un especialista puede variar y el plazo típico entre la primera consulta con el médico de atención primaria y la visita al especialista también puede variar.

El paciente y su familia están interesados en terapias dirigidas al amiloide y prefieren opciones reembolsables, pero pueden tener cierta capacidad y disposición para pagar de su propio bolsillo. En cada país, los factores predominantes que influyen en la toma de decisiones sobre la terapia dirigida al amiloide pueden variar. Cabe mencionar que, en este punto, las vías de diagnóstico de los pacientes pueden diferir en cada país.

En cada país, los BBM pueden utilizarse idóneamente en diferentes momentos de este recorrido del paciente (actualmente o en el futuro). Estamos observando que, una vez más, existe una gran variabilidad en la forma en que estas vías existen y funcionan en diferentes contextos.

Caso clínico n.º 3: Conversación

Caso clínico tres, discusión con nuestro panel. En un sistema ideal, ¿en qué momentos del proceso de diagnóstico de la EA serían más útiles clínicamente las pruebas BBM? ¿Qué importancia tendría la preferencia individual del paciente o de su familia en las decisiones sobre las pruebas? De nuevo, pueden reflexionar sobre esto en entornos de investigación académica frente a la práctica clínica comunitaria, así como sobre lo que es factible frente a lo que sería ideal en un escenario futuro, dependiendo de dónde se encuentren.

Dr. Turner: Puedo empezar con este. Para esta persona en particular, también me gustaría realizar una RM cerebral para obtener un biomarcador sanguíneo que permita diagnosticar la demencia leve. Si el resultado es positivo, sugeriría una demencia leve debida a la enfermedad de Alzheimer. Si el resultado es negativo, podría indicar demencia debida a algún otro trastorno.

Me gustaría realizar una RM para determinar si existe la posibilidad de que una persona sea candidata al tratamiento con anticuerpos. Si presenta muchas microhemorragias indicativas de angiopatía amiloide cerebral, es posible que no sea candidata al tratamiento con anticuerpos, en cuyo caso no hay necesidad de seguir discutiendo esa opción. Si la RM muestra que el paciente cumple los requisitos y el biomarcador sanguíneo da positivo para la patología de Alzheimer, entonces probablemente pasaría a la PET amiloide y al genotipado de APOE, suponiendo que el paciente esté interesado en recibir tratamiento para los anticuerpos.

Obviamente, no se haría nada en contra de los deseos del paciente y su familia. Se discutirían y se presentarían como una opción. Si el paciente y su familia están de acuerdo, entonces pasaríamos a realizar las demás pruebas.

Dr. Shi: Sí. Yo diría que, en un sistema ideal, al igual que a partir de cierta edad nos hacemos una colonoscopia, una mamografía, deberíamos hacernos un chequeo de salud cerebral, como un chequeo anual, y hacer una RM. Como bien dijo Scott, si detectamos algún evento cerebrovascular o riesgo, podemos realizar una sencilla prueba de memoria para comprobar si existe algún deterioro cognitivo. En ese caso, incorporaré BBM solo para evaluar la patología en RM en caso de que presenten déficit de memoria.

También hago un comentario sobre el primer punto de esta lista. Es un poco difícil y no creo que encontremos una solución que se adapte a todos los sistemas de salud, porque la atención secundaria es más equitativa en diferentes regiones y países. Allí, el objetivo es diagnosticar a los pacientes y confirmar o descartar la demencia.

En la atención primaria, el papel en esta evaluación difiere bastante. En algunos países, la atención primaria también diagnostica la enfermedad de Alzheimer, y en otros, se supone que deben derivar a todo paciente del que sospechen que padece alguna de estas enfermedades.

La implementación de BBM debería variar según el papel que desempeñe la atención primaria. Veo tanto ventajas como riesgos. Un riesgo es que nos centremos demasiado en la enfermedad de Alzheimer. Quizás el médico de cabecera piensa que, en caso de que el paciente tenga DCL, deberíamos realizar un análisis de sangre de seguimiento. Si es normal, todo está bien, no tengo que derivar al paciente. Si el resultado es positivo, remito al paciente o incluso le diagnostico la enfermedad.

En esos casos, el paciente sigue teniendo DCL por alguna razón. Muchos de ellos aún deberían ser derivados a atención especializada. Quizás, en un sistema ideal, tendríamos diferentes escenarios donde se podrían realizar pruebas donde no se debería.

Si desde el principio se planea derivar al paciente independientemente del resultado del análisis de sangre, por supuesto, no se debe implementar ya en atención primaria, pero en otros casos en los que se haya decidido que este no debe ser derivado, se debe hacer un diagnóstico en atención primaria. En muchos de esos casos, el BBM mejorará la precisión diagnóstica y debería utilizarse en la atención primaria. Es muy difícil, y hay muchos matices.

Dr. Turner: Sí. Resulta más útil en la etapa de DCL y demencia leve. No le pediría un BBM a alguien con una capacidad cognitiva normal. Puede que sea menos valioso para la demencia moderada a grave, aunque puede resultar útil para el diagnóstico. En ese momento, no será útil para la toma de decisiones sobre el tratamiento con anticuerpos. Sin duda, diría que los pacientes con DCL y demencia leve son los que más se beneficiarían de un biomarcador basado en la sangre.

Dr. Iwata: Sí, estoy totalmente de acuerdo, porque tenemos que asegurarnos de que se trata de un biomarcador patológico. No es indicativo de ningún síntoma clínico. Esta prueba debe solicitarla un médico para comprender el significado del resultado.

Una de las cosas que me preocupa es que si un paciente llega quejándose de algún problema de memoria, se recurra directamente a los biomarcadores sanguíneos sin realizar ningún diagnóstico clínico ni evaluación clínica, como el MMSE o el MoCA.

Si los resultados son positivos, se diagnostica la enfermedad de Alzheimer. No debería suceder.

Dr. Turner: Sí, estoy totalmente de acuerdo. La disponibilidad de estos BBM ahora requiere básicamente que primero se realice una evaluación cognitiva con un instrumento validado para determinar si la cognición es normal o no.

Malavika Tampi: Siguiente pregunta. ¿Hasta qué punto los sistemas sanitarios actuales de cada país se adaptan a la implementación de los BBM en estas etapas ideales, y qué escenarios de pacientes tienen más probabilidades de ser particularmente prometedores o problemáticos en cada país?

Dr. Turner: Puedo hablar de Estados Unidos. Medicare ofrece cobertura para los biomarcadores basados en la sangre, la PET amiloide. Los tratamientos cubiertos por Medicare Advantage a veces presentan dificultades, al igual que otros seguros. La cobertura depende mucho de cada compañía de seguros. Como ya he dicho, algunos opinan que estas pruebas y tratamientos aún son experimentales y no están cubiertos por el seguro médico.

Si el paciente reúne los requisitos para Medicare, es buena señal. Podemos obtener cobertura. Si no lo tienen y tienen Medicare Advantage, entonces tenemos que hacer muchos más trámites para obtener la preautorización de la cobertura, las apelaciones y ese tipo de cosas. Por lo tanto, puede resultar problemático obtener cobertura.

Dr. Palmqvist: Quizás pueda continuar con la parte europea. Lamentablemente, no se trata de un sistema único en Europa. Existen muchos sistemas diferentes. Algunos sistemas son más similares al sistema de reembolso que se ve en Estados Unidos, y en otros países, como mi país, Suecia, no tenemos ningún tipo de sistema de reembolso.

Existe una cantidad fija de dinero destinada a la atención médica que cada clínica u hospital puede gastar como mejor le parezca. En esos casos, es bastante fácil. Se puede solicitar cualquier prueba que se desee si se prioriza para los demás, y en este caso, es más económico que la alternativa de análisis de LCR o PET amiloide.

Al menos para nosotros, ha sido muy fácil comenzar a adoptarla e implementarla, al menos en la atención especializada. Estamos observando la misma situación en muchos países europeos. No se trata de si se reembolsa o no.

Considerando que se trata de una prueba de EA bastante económica, es más barata que hacer una TC o una RM, y mucho más barata que hacer una PET amiloide. Si tenemos en cuenta los costes de esta enfermedad, es bastante fácil comenzar a implementarla.

Dr. Iwata: Perspectivas japonesas. Tenemos este sistema de seguro universal administrado por el gobierno. Todos están asegurados y cubiertos por el sistema de seguros, que es financiado por el gobierno. En este caso, todavía no tenemos ninguna prueba BBM reembolsada, pero esperamos que lo sea en un futuro próximo, tal vez en seis meses o quizás en un año.

En ese caso, estoy casi seguro de que el gobierno restringirá la prueba únicamente a la implementación de ATT, no para fines de diagnóstico, porque el gobierno no quiere pagar dinero extra solo para el diagnóstico. Simplemente quieren ahorrar dinero a los pagadores o los beneficiarios. Esta prueba se limitará sin duda a la implementación de ATT.

Dr. Shi: Sí. Supongo que ningún paciente tiene más suerte que los de Japón. Están muy bien cubiertos. En China, los BBM están parcialmente cubiertos, pero ni la PET ni la RM están cubiertos. En este sentido, si quieren obtener el diagnóstico, BBM es la primera opción a considerar.

Incluso por el coste, incluso si los resultados son intermedios o indeterminados, podemos esperar seis meses para obtener otro BBM. Eso es mucho más fácil y accesible que una PET.

Malavika Tampi: Bien. Gracias. Hemos recibido comentarios de todos ustedes sobre esa cuestión. Solo un minuto. ¿Existen desigualdades en el acceso o en la calidad de la atención médica, tanto a nivel nacional como internacional, que puedan surgir con la integración de los BBM? Dedicaremos un minuto a esto y luego pasaremos a un resumen y, finalmente, a la sesión de preguntas y respuestas.

Dr. Turner: Es evidente que existen desigualdades en todos los ámbitos médicos, incluido este. También parece haber ciertos sesgos culturales que consideran el deterioro cognitivo asociado a la edad como algo normal del envejecimiento. Esto puede aplicarse a algunas culturas más que a otras, lo que genera ciertas desigualdades en cuanto al momento en que una persona acude a una clínica con problemas cognitivos. ¿Se encuentra en la etapa de DCL, en la etapa de demencia leve o en la etapa de demencia moderada? ¿Cuándo se llega realmente a la presentación clínica?

También existen problemas de acceso, ya que no hay suficientes profesionales para atender a todos los pacientes con demencia que necesitan atención médica. Una forma de solucionar esto es recurrir a los asistentes médicos y enfermeros especializados, en particular, y formarlos en la evaluación y el tratamiento de pacientes con demencia, y tal vez trabajar con un especialista para ampliar y poder brindar un mayor acceso a más personas con problemas cognitivos.

Por supuesto, otra forma de abordar esto es realizar un examen anual a las personas mayores para detectar los déficits cognitivos en una etapa temprana como parte de dicho examen. Del mismo modo que realizamos todas estas pruebas de detección de cáncer, deberíamos realizar en algún momento una evaluación cognitiva anual para detectar enfermedades en etapa temprana en todas las personas.

Dr. Palmqvist: Coincido en que existen muchas desigualdades en este campo, pero creo que el resultado final de implementar los BBM en la vía de diagnóstico de EA debería reducir dichas desigualdades, ya que debería permitir que más pacientes accedan a un diagnóstico más preciso en comparación con el uso exclusivo de LCR y PET.

Malavika Tampi: Veo que Atsushi y Jiong también asienten con la cabeza. Así que todos estamos de acuerdo en ese punto.

Conclusión

Scott, voy a pedirle que nos de algunos puntos clave y luego vuelva a hablar conmigo.

¿Qué sabemos? ¿Qué necesitamos averiguar?

Dr. Turner: Bien. Obviamente hemos aprendido mucho y ahora contamos con estos biomarcadores basados en la sangre. En Estados Unidos, tenemos dos de ellos aprobados por la FDA, por lo que esperamos que pronto tengan una amplia cobertura, pero aún tenemos que resolver muchas cosas. Todavía hay mucho que desconocemos. Obviamente, estas pruebas son complementarias a la anamnesis, los estudios del LCR y las técnicas de imagen, incluidas la RM y la PET.

Hemos demostrado que la proteína p-tau217 es la mejor para predecir la positividad en la PET amiloide, hasta el punto de que actualmente hay un pequeño grupo de pacientes que están siendo tratados con anticuerpos anti-amiloides basándose únicamente en un análisis de sangre, lo que respalda el diagnóstico de patología amiloide.

Necesitamos más pruebas. Necesitamos averiguar cuáles son los resultados de estas pruebas en poblaciones más diversas, y necesitamos averiguar qué sucede con estos resultados en presencia de comorbilidades, por ejemplo, una disminución de la función renal.

Hemos descubierto que las proporciones pueden ser una forma de obtener resultados más precisos, especialmente en personas con comorbilidades, en lugar de utilizar un solo analito por sí solo. Necesitamos encontrar la manera de incorporar estos biomarcadores sanguíneos a nuestra práctica clínica, tanto en atención primaria como en especialidades médicas. Obviamente, necesitamos que todos los terceros pagadores nos acompañen para brindar cobertura una vez que tengamos una prueba probada y validada; entonces sí debería estar cubierta.

Como ya se ha mencionado, estos biomarcadores basados en la sangre son sin duda mucho más baratos que la punción lumbar o las imágenes PET para realizar diagnósticos y determinar patologías. También hemos descubierto que tener dos puntos de corte puede ser mejor que tener uno solo en lo que respecta a la toma de decisiones clínicas. Luego tenemos a veces alrededor del 20 % de las personas que entran en esta categoría intermedia, y entonces nos preguntamos: «¿Y ahora qué hacemos con estos pacientes de la categoría intermedia?»

Aún queda mucho por aprender. Podría haber otros analitos que se puedan medir en plasma y LCR que sean incluso mejores que el p-tau217. Todavía no los hemos descubierto, y además existen otros analitos que son mejores para clasificar la enfermedad en etapas que para diagnosticarla, como el MTBR-tau, del que ya hablamos anteriormente.

Aún queda mucho por aprender, aún queda mucho por investigar, pero hemos avanzado mucho y ahora contamos con estos biomarcadores sanguíneos que están a disposición de todos los médicos, incluidos los de atención primaria, y que son útiles para la detección, la toma de decisiones y el diagnóstico. Llevamos mucho más tiempo utilizándolos en la investigación para minimizar el número de PET amiloide negativas, porque si el biomarcador en sangre es negativo, entonces nos detenemos ahí y no realizamos una PET amiloide.

Lo mismo se aplica ahora en la clínica. Podemos decir que si el biomarcador en sangre es negativo, entonces es poco probable que se deba a la patología de Alzheimer y debemos tomar una dirección diferente. Sin duda hemos avanzado mucho, pero aún queda mucho por descubrir.

Vías prácticas para la integración de biomarcadores en la atención del Alzheimer

Unas últimas reflexiones antes de pasar a la sesión de preguntas y respuestas. Solo disponemos de unos cinco minutos para preguntas y respuestas, pero esperamos que nos acompañen en la discusión específica de la región. En agosto y septiembre se celebrarán talleres para Estados Unidos, Europa y China, cada uno dirigido por uno de los miembros del panel que participan en este evento.

También esperamos organizar un taller centrado en Japón, así que, si se encuentran en Japón, les rogamos que sigan visitando esta página periódicamente.

Preguntas y respuestas

Tenemos algunas preguntas del público que me gustaría plantear a nuestro panel. La primera. ¿La mayoría de los neurólogos conocen estas nuevas pruebas? ¿Las aseguradoras privadas, Medicare y Medicaid ya cubren alguna de ellas? Sé que la segunda pregunta ya la hemos tocado a través de Scott. La primera pregunta es: ¿la mayoría de los neurólogos conocen estas nuevas pruebas?

Dr. Turner: Probablemente la mayoría de los neurólogos estén al tanto, al igual que la mayoría de los psiquiatras, geriatras y, probablemente, incluso la mayoría de los médicos de medicina interna y atención primaria, quienes están empezando a conocer estas pruebas si aún no las conocen. Como mencioné anteriormente, si una persona tiene más de 65 años, Medicare lo cubre. Si alguien tiene Medicare Advantage o si es menor de 65 años y tiene otros seguros, en este momento la cobertura es impredecible. Hay que hacer autorizaciones previas, pero espero que la cobertura mejore con el tiempo. Las tendencias van en la dirección correcta.

Dr. Palmqvist: Sí. También estoy de acuerdo en que la mayoría lo sabe. El problema ahora mismo es que muy pocos tienen experiencia real y saben cómo interpretarlas correctamente, pero sin duda conocen las pruebas.

Malavika Tampi: Una pregunta más. Si a un paciente se le detectan placas amiloides y está interesado en una terapia dirigida al amiloide, pero no puede someterse a una RM debido a un estimulador del nervio vago o ENV implantado en el pecho, ¿hace eso que ese tratamiento sea imposible?

Dr. Turner: Yo diría que sí, tenemos que poder realizar RM para detectar riesgos de angiopatía amiloide aguda (ARIA) basándonos en las microhemorragias detectables mediante RM, que son indicativas de angiopatía amiloide. También debemos poder realizar una RM para buscar ARIA, la ARIA-E, el edema, y la ARIA-H, la hemorragia. Ese es un riesgo conocido asociado a estos anticuerpos anti-amiloides. Si una persona no puede someterse a una RM, entonces no reúne los requisitos para recibir anticuerpos.

Malavika Tampi: Veo que todos asienten con la cabeza. Bien, puede que tengamos tiempo para una pregunta rápida más. ¿Existe algún problema al realizar una prueba BBM a un paciente con ERC leve o enfermedad renal crónica, o a alguien que también esté tomando un inhibidor ECA?

Dr. Turner: ¿Sebastian?

Dr. Palmqvist: Sí. No, puedo opinar sobre eso. Sí. No creo que sea un problema. En pacientes con un EGFR más bajo, debemos tener en cuenta, como mencioné anteriormente, que podemos observar algunos aumentos. Sabemos bastante gracias a otros análisis de sangre que utilizamos, como la homocisteína, por ejemplo. Si usted padece una enfermedad renal crónica, es común observar ligeras elevaciones, pero no niveles realmente anormales. Eso es lo que cabe esperar con el p-tau217.

Sí, se podrían esperar algunos aumentos menores, tal vez entrando en la zona intermedia, pero no se puede esperar un aumento del 500 % al 600 % como el que se observa en la etapa de demencia.

Malavika Tampi: Tenemos que dar por finalizada la sesión de hoy. Quiero dar las gracias a todos los miembros del panel por estar aquí y por brindar sus opiniones expertas. Muchas gracias. A todos nuestros alumnos de hoy, muchísimas gracias por acompañarnos y que disfruten del resto del día. Damos por concluida la sesión ahora. Adiós a todos.

Dr. Shi: Adiós. Gracias.

[FIN DE LA TRANSCRIPCIÓN]