





El estado de la enfermedad de Alzheimer en México: desafíos actuales y perspectivas para el diagnóstico y tratamiento

Alberto J. Mimenza-Alvarado,^{1,2}  Mauricio Vazquez-Guajardo,¹  Luis E. Martínez-Bravo,¹ 
y Sara G. Aguilar Navarro^{1,2*} 

¹Programa de Geriátrica Neurológica; ²Departamento de Geriátrica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa un desafío de salud pública en México, con un aumento significativo de casos proyectado para 2050. Durante años, la EA careció de avances médicos relevantes, pero la aparición de biomarcadores plasmáticos y terapias modificadoras de la enfermedad (DMT) ha cambiado el paradigma, pasando del tratamiento sintomático a la modificación de su progresión. Sin embargo, estos avances presentan grandes retos en países como México. La disponibilidad e interpretación de biomarcadores debe manejarse con cautela, asegurando su uso solo en individuos con deterioro cognitivo y no como tamizaje en asintomáticos. Además, la positividad de biomarcadores como p-tau 217 en sujetos sin síntomas debe considerarse como un estado de "riesgo de EA" y no como EA biológica. Aunque los biomarcadores plasmáticos son prometedores, el líquido cefalorraquídeo sigue siendo la única herramienta validada en México para confirmar la patología amiloide. Asimismo, existen dos fármacos aprobados que se consideran TME en el país, pero determinar qué pacientes son candidatos, equilibrar riesgos y beneficios, y monitorear la respuesta terapéutica sigue siendo un reto, especialmente en ausencia de tomografía por emisión de positrones amiloide (estándar de oro). Resolver estos desafíos es clave para una integración efectiva y equitativa de estas innovaciones en el sistema de salud mexicano. Por ello, es apremiante el desarrollo de políticas públicas e infraestructura diagnóstica que permitan una implementación segura, asequible y sustentable en países como México.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Alzheimer. Diagnóstico. Tratamiento farmacológico. Amiloide β . Biomarcadores. Tau 217 fosforilada.

The state of Alzheimer's disease in Mexico: current challenges and directions for diagnosis and treatment

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a major public health challenge in Mexico, with cases expected to rise significantly by 2050. For years, AD lacked major medical advances, but the emergence of plasma biomarkers and disease-modifying therapies has shifted the paradigm from symptomatic treatment to altering disease progression. While these advances are promising, they present substantial challenges for developing countries such as Mexico. The availability and interpretation of new biomarkers must be carefully managed, ensuring their use only in individuals with cognitive impairment rather than for asymptomatic screening. Furthermore, the presence of core biomarkers such as phosphorylated tau 217 in asymptomatic individuals should be considered, indicating "at-risk" status rather than biological AD. Although plasma biomarkers offer new opportunities, cerebrospinal fluid remains the only validated tool in Mexico for confirming amyloid pathology. In addition, two disease-modifying therapies are now approved in Mexico, but defining appropriate candidates, balancing potential benefits against risks,

*Correspondencia:

Sara G. Aguilar Navarro
E-mail: sara.aguilarn@incmnsz.mx

Fecha de recepción: 25-03-2025

Fecha de aceptación: 17-07-2025

DOI: 10.24875/GMM.M25001044

Gac Med Mex. 2025;161:591-602

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

and monitoring treatment response remain significant challenges, especially in the absence of amyloid positron emission tomography imaging. Addressing these issues is critical to ensuring that new diagnostic and therapeutic strategies are effectively and equitably integrated into Mexico's healthcare system. Accordingly, there is an urgent need for the development of public policies and diagnostic infrastructure to ensure the safe, affordable, and sustainable implementation of these advances in countries such as Mexico.

KEYWORDS: Alzheimer's disease. Diagnosis. Drug therapy. β amyloid. Biomarkers. Phosphorylated tau 217.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un desafío creciente de salud pública en México, que afecta aproximadamente a 1.8 millones de personas > 60 años. Para el año 2050, esta cifra podría alcanzar los 3,5 millones, lo cual subraya la necesidad de contar con mejores intervenciones.¹⁻³ El *Study on Aging and Dementia in Mexico* (SADEM) reporta que la EA afecta aproximadamente al 7,8% de la población adulta mayor en México.¹ Asimismo, datos del *Mexican Health and Aging Study* (MHAS) indican una tasa de incidencia de 27.3 casos de demencia por cada 1000 persona-año.² Como respuesta a estos hallazgos a nivel mundial, el *Plan de Acción Mundial de la OMS para la Respuesta de Salud Pública a la Demencia* identifica 7 áreas críticas para mejorar la calidad de vida, reducir el estigma y fortalecer los sistemas de salud y atención social —un marco que incluye a México como participante activo.³

Durante las últimas cuatro décadas, el diagnóstico de la EA ha evolucionado de las pruebas de tamizaje clínicas hasta biomarcadores moleculares, incluida la proteína β -amiloide y la proteína tau hiperfosforilada (tau fosforilada [p-tau]) en el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) y biomarcadores sanguíneos emergentes.⁴ Esta evolución se refleja en la transformación de los criterios diagnósticos, desde las primeras guías NIA-AA hasta los marcos más recientes.⁵ Estos avances no solo han mejorado la detección temprana y precisa —permitiendo la identificación de esta patología hasta 20 años antes de la aparición de síntomas— sino que también han acelerado el desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad.^{6,7} Mantenerse actualizado es esencial para implementar estos cambios de manera efectiva en México y mejorar la atención de la EA dentro de nuestro propio contexto socioeconómico.

A pesar de los debates en curso sobre su eficacia clínica, en la actualidad, existen 2 tratamientos anti-amiloide modificadores de la enfermedad (DMTs) aprobados en México, lo cual supone un cambio de paradigma:

pasar del manejo sintomático al tratamiento dirigido a la patología amiloide directamente.^{8,9} Anteriormente, modificar la fisiopatología subyacente de la EA se consideraba algo inalcanzable. Hoy, un modelo biológico de la enfermedad permite intervenciones más tempranas y el desarrollo de tratamientos más efectivos.

Se presenta una propuesta clínica adaptada al contexto mexicano que describe recomendaciones para implementar los biomarcadores actualmente aprobados para el diagnóstico de EA, así como las terapias anti-amiloide —lecanemab y donanemab— para su tratamiento en la práctica clínica.

Objetivos

Analizar la interpretación de los biomarcadores en el diagnóstico de la EA —incluido el líquido cefalorraquídeo, neuroimágenes y biomarcadores sanguíneos emergentes— centrándonos en su disponibilidad y aplicación en México.

Revisar la implementación de terapias anti-amiloide aprobadas recientemente —donanemab y lecanemab— en México, destacando estrategias de seguimiento individual y la identificación de eventos adversos.

Proponer un algoritmo práctico para que los clínicos puedan diagnosticar la base a los biomarcadores actuales e identifiquen a los pacientes elegibles para tratamiento con donanemab o lecanemab en México.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de enero de 2022 a febrero de 2025 en PubMed, ClinicalKey y Cochrane. Los términos utilizados fueron: “Alzheimer's disease”, “Dementia”, “ β -amyloid protein”, “tau protein”, “biomarkers”, “amyloid therapy”, “donanemab”, “lecanemab”, “positron emission tomography tau”, “positron emission tomography amyloid”, “magnetic resonance imaging”, “brain atrophy”, “phosphorylated tau 181” y “phosphorylated tau 217”. Se incluyeron artículos originales, guías de organizaciones reconocidas y revisiones seleccionadas según el criterio de

los autores para elaborar una propuesta de práctica clínica y explicar los biomarcadores y el diagnóstico de la EA. Se excluyeron estudios *in vitro*, casos clínicos y artículos irrelevantes o no relacionados. También se excluyeron resúmenes de congresos, tesis y libros.

Retos actuales y direcciones en el diagnóstico de la EA

Biomarcadores del líquido cefalorraquídeo

Los biomarcadores de LCR se llevan empleando décadas en México y siguen siendo la única herramienta confiable para confirmar y monitorear el estado amiloide en pacientes que reciben terapias anti-amiloide.⁴ Detectan cambios patológicos mucho antes que las neuroimágenes (imagen por resonancia magnética [IRM] o PET) y mucho antes de la aparición de los síntomas clínicos, por lo que son esenciales para el diagnóstico temprano y las decisiones terapéuticas.^{10,11} Aunque históricamente se vienen empleando valores individuales como A β 42, A β 40 y tau, las actuales guías recomiendan priorizar los cocientes A β 42/A β 40, p-tau 181/A β 42 y tau total (t-tau)/A β 42, ya que ofrecen mayor sensibilidad y especificidad en la detección de la EA.⁴

Entre ellos, el cociente A β 42/A β 40 ha mostrado el mejor rendimiento diagnóstico, especialmente en etapas tempranas de la EA. El estudio BioFINDER demostró que este cociente supera ampliamente a A β 42 o A β 40 como valores aislados, con sensibilidad de 90–97% y especificidad de 88–95%, frente a rangos mucho menores de los biomarcadores individuales.¹² En la diferenciación entre EA y personas sanas, el cociente A β 42/A β 40 alcanza una sensibilidad de 93.3% y una especificidad de 100%.¹³

Los valores de corte varían según el fabricante como, por ejemplo, Lumipulse G1200 (< 0.058) y Quest Diagnostics (< 0.16), donde valores más bajos indican mayor riesgo de EA.^{14,15} Sin embargo, en México aún no contamos con valores de corte estandarizados a este respecto, razón por la cual la interpretación requiere experiencia clínica y referencias del fabricante.

Otros cocientes de biomarcadores del LCR tales como p-tau 181/A β 42 y t-tau/A β 42 también aportan valor diagnóstico. El cociente p-tau 181/A β 42 diferencia EA de sujetos sanos con una sensibilidad del 74% y especificidad del 81%, y es especialmente útil para distinguir EA de degeneración lobar frontotemporal, con valores de corte > 0.024 (sensibilidad 89%, especificidad 77%).^{16,17} Para el cociente t-tau/A β 42, el

estudio BioFINDER estableció un valor de corte de 0.26.¹⁸

Se recomienda usar el cociente A β 42/A β 40 siempre que esté disponible. Si no está disponible, utilizar los otros cocientes recomendados. Cuando ninguno esté disponible, los biomarcadores individuales se pueden emplear calculando el Índice Amiloide-Tau (ATI), particularmente útil en México. El ATI se calcula a partir de la siguiente fórmula: $A\beta 42 / (240 + (1.18 \times t\text{-tau}))$. Su interpretación se clasifica de la siguiente manera: la EA es probable si el ATI es < a 0,8 o si la p-tau fosforilada > 68 pg/mL. Se aplica una clasificación limítrofe cuando el ATI se encuentra entre 0.8 y 1.2 y/o la p-tau entre 54 y 68 pg/mL. La EA es improbable cuando el ATI es superior a 1.2 y la p-tau es inferior a 54 pg/mL. Los casos con un ATI < 0.8 y p-tau < 54 pg/ml se consideran indeterminados, lo cual podría ser indicativo de una demencia no asociada a la EA. Además, algunos casos se pueden presentar con valores de ATI anormalmente altos, lo cual requiere una evaluación adicional. Este sistema de clasificación ha demostrado una sensibilidad del 83% y una especificidad del 72%, lo cual lo convierte en una alternativa útil cuando no se dispone de las proporciones estándar de biomarcadores.¹⁹

Aunque las mediciones de un único valor ya no se recomiendan a efectos diagnósticos, siguen siendo útiles en nuestro contexto para identificar el patrón característico de EA, definido por una reducción de A β 1-42 y un aumento de t-tau y p-tau. En personas con deterioro cognitivo y un perfil clínico sugestivo de EA sintomática, un resultado incompleto de biomarcadores en el que la amiloide es positiva pero la tau es negativa o desconocida sugiere un diagnóstico probable, mientras que los casos con amiloide negativa pero tau positiva se clasifican como enfermedad posible. Por otro lado, los individuos cognitivamente sanos con un perfil de biomarcadores incompleto -ya sea amiloide positivo con tau negativa/desconocida o amiloide negativo con tau positiva- se consideran de riesgo no definido.²⁰

PUNTOS CLAVE

- Los biomarcadores de LCR igualan la precisión diagnóstica del PET amiloide y son la única herramienta disponible en México para confirmar la EA.
- El cociente A β 42/A β 40 ofrece la mayor precisión diagnóstica, aunque otros cocientes también contribuyen significativamente.
- La punción lumbar es fundamental para el diagnóstico de la EA en pacientes considerados para terapias anti-amiloide (DMTs) en México.

Biomarcadores basados en imágenes

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET) CON TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (CT)

La PET-CT es una modalidad de imagen utilizada en la evaluación cognitiva para detectar alteraciones en el metabolismo cerebral y la acumulación de proteínas antes de que aparezcan anomalías en la resonancia magnética (MRI) o que se manifiesten clínicamente.²¹ Funciona capturando la radiación emitida por un radiofármaco administrado por vía intravenosa.²² En México, solo está disponible la PET/CT con Flúor-18 Fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG); no obstante, esta revisión también analiza el papel de la PET amiloide y PET tau en la EA.

PET AMILOIDE (AMYLOID PET)

Aunque no disponible en México, la PET amiloide es reconocida como un biomarcador *core 1* para el diagnóstico biológico de la EA.⁴ Presentada en 2004, el compuesto de Pittsburgh marcado con Carbono-11 ([¹¹C]PiB) demostró su capacidad para distinguir pacientes con EA de individuos sanos al mostrar retención del radiofármaco en regiones corticales, específicamente en las placas Aβ.²³ No obstante, su uso es limitado debido a su vida media extremadamente corta de solo 20 minutos.²¹ Más recientemente, trazadores aprobados por la FDA tales como ¹⁸F-Florbetaben, ¹⁸F-Florbetapir y ¹⁸F-Flutemetamol —con una vida media aproximada de 110 minutos— ofrecen ventajas prácticas y un rendimiento de imagen comparable a [¹¹C]PiB.²⁴

La PET amiloide puede interpretarse visualmente como positiva o negativa. Escaneo negativo: la fijación del trazador se restringe a la sustancia blanca, conservando un contraste claro entre sustancia gris y blanca. Escaneo positivo: existe fijación cortical que iguala o supera la de la sustancia blanca, reduciendo el contraste entre ambas.²⁵ Para mayor precisión, la retención cortical puede cuantificarse mediante la relación estandarizada de captación (SUVR) o mediante el método Centiloid, derivado del SUVR. El sistema centiloid estandariza mediciones entre distintos trazadores y facilita su comparativa e interpretación. En la práctica clínica, la positividad se suele definir con un valor Centiloid > 20 o 25, siendo valores más altos indicativos de mayor acumulación de placas amiloides.²⁶

Las guías clínicas actuales definen la EA biológicamente, considerando la PET amiloide como biomarcador *core 1*.⁴ Sin embargo, esta aproximación enfrenta críticas debido al incremento de positividad con la edad del 10% a los 50 años hasta 40% a los 90 años.²⁷ Aunque la positividad predice un riesgo 3–4 veces mayor de desarrollar demencia por EA en 3–5 años, no todas las personas progresan a la enfermedad.²⁸ En este sentido, el *International Working Group* (IWG) recomienda clasificar a los individuos asintomáticos con PET amiloide positiva como “en riesgo” de EA, en lugar de considerarlos como portadores de la enfermedad biológica, concepto que también se aborda en la sección de biomarcadores sanguíneos (BBMs).²⁹

PET CON IMAGEN DE TAU (TAU PET)

La PET tau se recomienda para evaluar la gravedad y etapas de la patología tau en la EA, especialmente antes de iniciar terapias dirigidas al amiloide. La gravedad se clasifica en 3 etapas según los patrones de captación⁴: temprana: afectación de la región temporal medial; intermedia: captación neocortical moderada y avanzada: captación neocortical intensa.⁴

El trazador Flortaucipir F-18 cuenta con la aprobación de la FDA para detectar ovillos neurofibrilares agregados en pacientes con deterioro cognitivo bajo evaluación por posible EA.³⁰

En la EA, la PET tau muestra gran captación en lóbulos temporal, parietal y frontal, mientras que las cortezas sensoriales y motoras primarias permanecen relativamente preservadas. Este patrón es útil en etapas avanzadas, ya que la patología tau se origina en el hipocampo antes de propagarse.³¹ Su interpretación puede realizarse mediante: escalas visuales, SUVR y la Escala Centiloid.

¹⁸F-FDG PET/CT

El FDG es un análogo radioactivo de la glucosa administrado por vía intravenosa. Como el cerebro utiliza glucosa como su principal fuente energética, las regiones cerebrales con mayor actividad metabólica absorben más FDG, lo cual permite observar regiones con hipermetabolismo o hipometabolismo. La PET/CT con ¹⁸F-FDG se usa ampliamente para evaluar el metabolismo cerebral y es especialmente útil para diferenciar la EA de otros tipos de demencia cuando el diagnóstico clínico es incierto.³²

Los distintos tipos de demencia exhiben patrones característicos de hipometabolismo en la PET/CT con ^{18}F -FDG. Estos patrones pueden observarse en la PET/CT con ^{18}F -FDG incluso antes de que aparezcan cambios en la MRI o síntomas clínicos.³² Sin embargo, como la PET/CT con ^{18}F -FDG no se considera un biomarcador en los criterios revisados para la EA ni para determinar la elegibilidad para DMTs,⁴ no se analizará en detalle.

Puntos clave

- La PET amiloide (no disponible en México) se considera el estándar de referencia para determinar el estado portador de amiloide, con un rendimiento diagnóstico comparable al de los biomarcadores en LCR y plasma.
- La PET tau (no disponible en México) funciona principalmente como biomarcador para estadificación de la progresión de la enfermedad, más que para confirmar el estado amiloide.
- En el protocolo diagnóstico de la EA en el contexto de terapias anti-amiloide, la PET/CT con ^{18}F -FDG ya no juega un papel significativo.

Biomarcadores sanguíneos (BBMs) para la EA

Los BBMs se utilizan cada vez más en la práctica clínica como una alternativa más accesible y rentable para el diagnóstico de EA. Su escalabilidad facilita la creciente demanda de pruebas de biomarcadores asociada al uso de terapias anti-amiloide.³³ Los estudios muestran que ofrecen una excelente precisión, con valores predictivos positivos y negativos que a menudo superan el 90%.³⁴

Sin embargo, es crucial señalar que, en la actualidad, los BBMs son herramientas diagnósticas solo para personas que ya presentan deterioro cognitivo, desde deterioro cognitivo leve hasta demencia leve. Por ello, su implementación requiere una evaluación cognitiva previa y detallada para evitar errores diagnósticos que puedan conducir a tratamientos innecesarios.³⁵

En el marco NIA-AA 2018, los biomarcadores se clasificaron según el sistema AT(N), que categoriza la EA en 3 dominios: A (amiloide): presencia de placas amiloides, T (tau): acumulación de tau anormal asociada a ovillos neurofibrilares y N (neurodegeneración): daño neuronal observable mediante imagen o análisis bioquímico. Este sistema asumía equivalencia

entre biomarcadores de LCR, sangre e imágenes dentro de cada categoría. No obstante, en los criterios revisados, cada biomarcador ahora posee su propia categoría independiente.⁴ Los criterios actualizados clasifican los BBMs como núcleo 1 (T1) o núcleo 2 (T2), dependiendo de qué tan temprano detectan los cambios neuropatológicos de Alzheimer (Figura 1). Importante: no existe evidencia suficiente para recomendar BBMs como herramientas de tamizaje en individuos asintomáticos. Por ello, el IWG recomienda usar el término “asintomático en riesgo de EA” cuando los pacientes tienen biomarcadores núcleo 1 positivos pero permanecen asintomáticos.²⁹

Existen diversos BBMs disponibles. La A β 42 plasmática, pese a ser un biomarcador central en LCR, tiene utilidad limitada como biomarcador plasmático independiente debido a su baja estabilidad, depuración periférica y variabilidad metabólica, lo que disminuye su precisión diagnóstica.³⁶ Ante estas limitaciones, variantes de tau fosforilada de región media (p-tau 217, p-tau 181 y p-tau 231) han emergido como biomarcadores plasmáticos más confiables, volviéndose anormales aproximadamente al mismo tiempo que la PET amiloide y mucho antes que la PET tau.^{4,37} En cambio, otros fragmentos de tau (como MTBR-tau 243) se alteran más tarde. Debido a su aparición temprana y alta precisión diagnóstica, los criterios actuales recomiendan p-tau 217 y %p-tau 217 como biomarcadores clínicamente relevantes.⁴

Los principales análisis sanguíneos para EA los desarrollan empresas como C2N Diagnostics®, Fujire - bio®, Roche® y Quanterix®, empleando tecnologías avanzadas como la cromatografía líquida-tándem de espectrometría de masas, la prueba inmunoenzimática quimioluminiscente y tecnología de detección de molécula única. Una reciente comparativa encontró que C2N Precivity AD2 y Fujirebio Lumipulse G1200 demostraron la mayor precisión para detectar patología amiloide y tau.³⁸ Además, p-tau 217 muestra alto rendimiento para diferenciar EA de otras enfermedades neurodegenerativas, tales como la degeneración lobar frontotemporal.³⁹ Como el rendimiento depende del método analítico, es esencial considerar la prueba y tecnología específicas usadas en cada laboratorio.

Para mejorar la precisión diagnóstica y reducir pruebas confirmatorias innecesarias (Tabla 1), la *Global CEO Initiative* recomienda un enfoque de doble punto de corte. Esta estrategia clasifica a los individuos en 3 grupos: Positivo, Negativo e Intermedio.

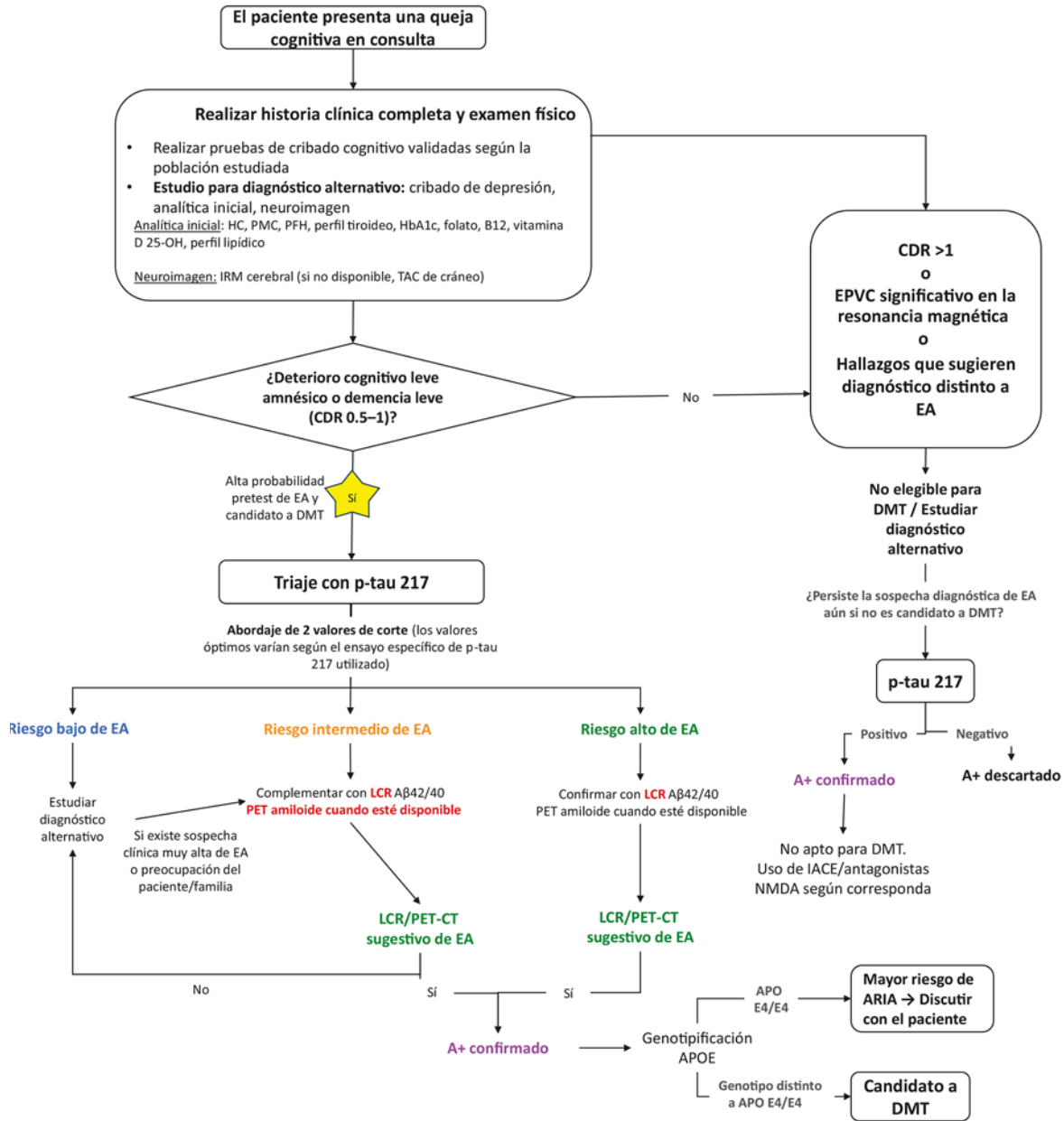


Figura 1. Propuesta de flujo diagnóstico para la EA según el nuevo marco de biomarcadores, para candidatos y no candidatos a terapias modificadoras de la enfermedad. A+: amiloide positivo; HC: hemograma completo; EA: enfermedad de Alzheimer; ApoE: apolipoproteína E; IACE: inhibidores de acetilcolinesterasa; ARIA: anomalías relacionadas con imágenes por amiloide; B12: vitamina B12; CDR: Clinical Dementia Rating; PMC: panel metabólico completo; LCR: líquido cefalorraquídeo; EPVC: enfermedad de pequeños vasos cerebrales; CT: tomografía computarizada; DMT: terapia modificadora de enfermedad; HbA1c: hemoglobina A1c; PFH: pruebas de la función hepática; IRM: imágenes por resonancia magnética; NMDA: N-metil-D-aspartato; PET-CT: tomografía por emisión de positrones.

Solo el grupo intermedio –esperado en < 15-20% de los casos– requiere estudios adicionales como PET amiloide, LCR o repetición del biomarcador a 1 año. Esta estrategia aumenta la utilidad clínica al incrementar la confianza en los resultados positivos y negativos, a la vez que reduce la necesidad de procedimientos de seguimiento caros e invasivos.³⁴

El abordaje de 2 valores de corte para p-tau 217 depende de cada laboratorio, así como de la población estudiada. En México, no existen datos validados a nivel local. Algunos estudios sugieren que, utilizando el ensayo Lumipulse, puede aplicarse un punto de corte < 0.22 pg/ml y un punto de corte > 0.34 pg/mL. Por ejemplo, un resultado de 0.14 pg/ml excluiría la

Tabla 1. Propuesta para el uso de biomarcadores en plasma, LCR y PET

Uso previsto	LCR	Plasma	Imagen
Diagnóstico A: (proteinopatía A β) T ₁ : (tau fosforilada/secretada en EA) Ratios híbridos	- - p-tau 181/A β 42, t-tau/A β 42, A β 42/40	- p-tau 217, %p-tau 217	PET amiloide - -
Estadificación, pronóstico, indicador de efecto biológico del tratamiento A: (proteinopatía A β) T ₁ : (tau fosforilada y secretada en EA) Ratios híbridos T ₂ : (proteinopatía tau de EA)	- - p-tau 181/A β 42, t-tau/A β 42, A β 42/40 MTBR-tau 243, otras formas de p-tau (ej., p-tau 205), fragmentos tau no fosforilados del segmento medio	- p-tau 217 %p-tau 217 MTBR-tau 243, otras formas de p-tau (ej., p-tau 205)	PET amiloide - - PET tau
N: (lesión, disfunción o degeneración del neuropilo) I: (inflamación) Activación astrocitaria	NfL GFAP	NfL GFAP	IRM anatómica, PET FDG -
Identificación de copatología N: (lesión o degeneración del neuropilo) V: lesión vascular cerebral S: α -sinucleína N: (lesión, disfunción o degeneración del neuropilo)	NfL - α Syn-SAA NfL	NfL - - NfL	IRM anatómica, PET FDG Infarto en IRM o TC, HSB (WMH) - IRM anatómica, PET FDG

A β : beta amiloide; EA: enfermedad de Alzheimer; α Syn-SAA: ensayo de amplificación de semillas de alfa-sinucleína; LCR: líquido cefalorraquídeo; TC: tomografía computarizada; FDG: fluorodesoxiglucosa; GFAP: proteína ácida fibrilar glial; IRM: imágenes por resonancia magnética; MTBR: región de unión a microtúbulos; NfL: cadena ligera de neurofilamentos; PET: tomografía por emisión de positrones; p-tau: tau fosforilada; LSB/WMH: hiperintensidad de sustancia blanca.
Adaptado de Jack et al.⁴

enfermedad, mientras que un valor de 0,40 pg/ml se consideraría confirmatorio. No obstante, un resultado de 0,29 pg/ml requeriría una evaluación adicional mediante PET amiloide o análisis del LCR.⁵

No obstante, en México, los biomarcadores del LCR siguen siendo el único método validado para confirmar el estado amiloide en pacientes candidatos a terapias modificadoras de la enfermedad dirigidas al amiloide (DMTs), y la punción lumbar continúa siendo necesaria en todas las personas que recibirán donanemab o lecanemab (Figura 1).

PUNTOS CLAVE

- En la actualidad, la p-tau 217 plasmática sirve como herramienta diagnóstica para detectar EA solo en individuos que presentan deterioro cognitivo.
- Es prudente clasificar a los individuos con biomarcadores positivos pero sin síntomas clínicos como “asintomáticos en riesgo de EA”, en lugar de considerarlos como portadores de enfermedad biológica.
- Los criterios diagnósticos más recientes consideran únicamente p-tau 217 y %p-tau 217 como biomarcadores relevantes.

- En la actualidad, no existe evidencia suficiente que respalde el uso de p-tau 217 como herramienta de tamizaje sin una evaluación cognitiva previa.

Retos actuales y direcciones en el tratamiento

Terapias modificadoras de la enfermedad (DMTs) para la EA

Existen 2 grupos principales de modalidades terapéuticas para la EA: tratamientos sintomáticos y terapias modificadoras de la enfermedad dirigidas al amiloide (*amyloid-DMTs*).^{8,9,40} Dada su creciente relevancia clínica y la ausencia de recomendaciones específicas para la población mexicana, este documento se centra en las *amyloid-DMTs*.

En la actualidad, las DMTs dirigidas al amiloide aprobadas en México son el lecanemab y el donanemab, autorizados por la COFEPRIS para su uso en la fase incipiente de la EA con patología amiloide confirmada. Si bien ambas terapias han sido aprobadas por la FDA, solo lecanemab ha recibido aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos

Tabla 2. Biomarcadores utilizados para el diagnóstico y seguimiento de eventos adversos en los ensayos Clarity y Trailblazer

Biomarcador	Categoría según Criterios Revisados de Alzheimer 2024	Ensayo Clarity	Ensayo Trailblazer	Disponibilidad en México
Biomarcadores de imagen				
PET amiloide	Biomarcador núcleo 1/ indicador de efecto biológico del tratamiento	Medido a 0, 3, 6, 12 y 18 meses Disminución de 55 CL en el grupo lecanemab a 18 meses No reportado	Medido a 0, 24, 52 y 76 semanas Disminución de 84 CL en el grupo donanemab a 18 meses Suspensión del tratamiento cuando < 11 CL o < 25 CL en 2 mediciones	No disponible
PET tau	Biomarcador núcleo 2		Medido a 0 y 76 semanas Sin diferencias entre grupos	No disponible
IRM	Biomarcador de lesión/ neurodegeneración	Utilizada para la monitorización de ARIA: semanas 9, 13, 27, 53, 79 y 91. Reducción del volumen cerebral total: -5,2 ml [36,4% más que con placebo]	Utilizada para la monitorización de ARIA: semanas 4, 12, 24, 52 y 76. Reducción del volumen cerebral total: -4,6 ml [23% más que con placebo]	Disponible
Biomarcadores de LCR y ratios				
Aβ1-42	No considerado	+286 pg/ml a 18 meses	No medido	Disponible
Aβ1-40	No considerado	~500 pg/ml a 18 meses	No medido	Disponible
t-tau	No considerado	~30 pg/ml a 18 meses	No medido	Disponible
p-tau 181	No considerado	~15 pg/ml a 18 meses	No medido	Disponible
Ratio Aβ42/Aβ40	Biomarcador núcleo 1/ indicador de efecto biológico	+0.007 a 18 meses	No medido	Disponible
Biomarcadores plasmáticos				
p-tau 217	Biomarcador núcleo 1/ indicador de efecto biológico	No medido	35% de disminución desde los niveles basales	Disponible
p-tau 181, 217, 231	Biomarcador núcleo 2	p-tau 181: -0.6 pg/ml a 18 meses	No utilizado	No disponible
NfL	Biomarcador de lesión/ neurodegeneración	+1 pg/ml frente a placebo a 18 meses	Sin diferencias entre grupos	No disponible
GFAP	Biomarcador de lesión/ neurodegeneración	-45 pg/ml a 18 meses	-19.2% desde los niveles basales	No disponible

ARIA: anomalías en imagen relacionadas con amiloide; Aβ42/Aβ40: proporción amiloide-beta 42/40; GFAP: proteína ácida fibrilar glial; IRM: imágenes por resonancia magnética; NfL: cadena ligera de neurofilamentos; PET: tomografía por emisión de positrones; p-tau: tau fosforilada; SUVR: valor estandarizado de captación relativa.

hasta la fecha.⁶ Ambos anticuerpos monoclonales actúan sobre el Aβ, aunque mediante mecanismos de acción distintos dentro de la cascada amiloide: donanemab se fija selectivamente al epítipo N-terminal del Aβ piroglutamato (AβpE3), presente principalmente en placas amiloides ya depositadas, mientras que lecanemab lo hace, preferentemente, a protofibrillas solubles de Aβ, agregados intermedios que preceden a la formación y depósito de placas.^{8,9}

En ensayos clínicos, ambos fármacos mostraron una capacidad modesta aunque significativa para ralentizar el avance de la enfermedad, con diferencias en magnitud y perfiles de seguridad.

El estudio Trailblazer-ALZ 2 mostró que donanemab redujo el deterioro cognitivo y funcional en un 35%

en los participantes con patología tau baja a moderada y en un 27% en la población combinada, lo cual se traduce en una demora estimada de 4 meses en el avance de la enfermedad. Redujo las placas amiloides en 84 centiloides y la p-tau 217 plasmática en un 35%. No obstante, las anomalías relacionadas con amiloide en las neuromágenes (ARIA), con edema (ARIA-E), se produjeron en el 24% y las microhemorragias (ARIA-H) en el 19.7% de los participantes, con tres fallecimientos por ARIA grave. El riesgo varió según el genotipo de la apolipoproteína E epsilon 4 (APOEε4), afectando al 40.6% de los homocigotos frente al 15.7% de los no portadores.⁹

Asimismo, el ensayo Clarity AD demostró que lecanemab desaceleró el deterioro cognitivo y funcional,

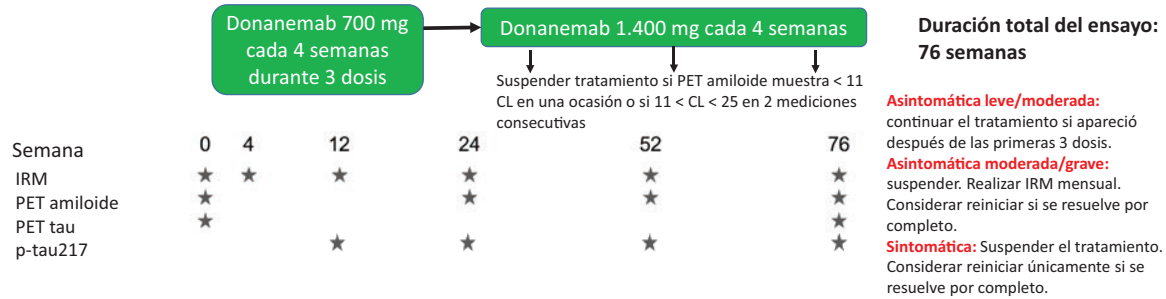
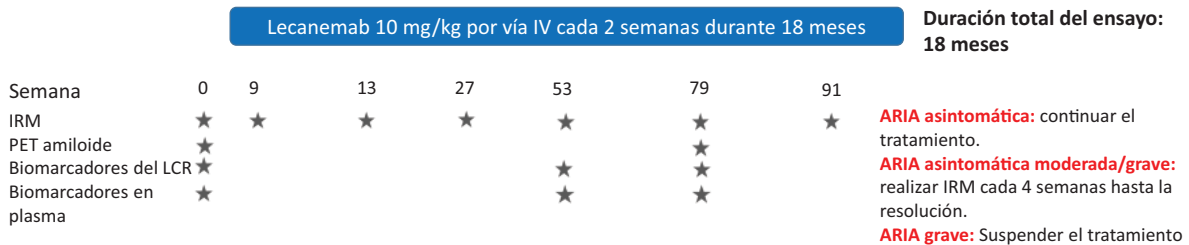
Donanemab: ensayo -TRAILBLAZER-ALZ 2**Lecanemab: ensayo Clarity AD**

Figura 2. Cronograma de vigilancia y monitorización y protocolos terapéuticos en los ensayos Trailblazer-ALZ 2 y Clarity AD. La figura compara los esquemas de infusión, cronogramas de monitoreo y estrategias de manejo de ARIA para donanemab y lecanemab. ARIA: anomalías relacionadas con imágenes por amiloide; LCF: líquido cefalorraquídeo; IRM: imágenes por resonancia magnética; PET: tomografía por emisión de positrones; p-tau 217: tau fosforilada 217. ★ Representa la intervención realizada.

aunque en menor grado, con una reducción del 27% en el deterioro clínico en la escala *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes* a los 18 meses, lo que corresponde a una demora estimada de 5 meses en la progresión de la enfermedad. Lecanemab también facilitó una reducción significativa de las placas amiloides, con descensos visibles a los 12 meses. Al igual que con donanemab, los homocigotos APOEε4 presentaron un mayor riesgo de ARIA, que ocurrió en el 32.6% frente al 5.4% en los no portadores. Otros efectos adversos asociados con lecanemab incluyeron reacciones relacionadas con la infusión, cefalea y caídas. Aunque la mayoría de los casos de ARIA fueron asintomáticos, se reportaron complicaciones graves.³⁸

En México, la administración de donanemab y lecanemab debe adaptarse a la disponibilidad limitada de PET amiloide, apoyándose en biomarcadores alternativos para el monitoreo terapéutico (Tabla 2).⁴¹ Donanemab se administra por vía intravenosa cada cuatro semanas (700 mg durante tres dosis y posteriormente 1400 mg), suspendiendo el tratamiento una vez que las placas amiloides se eliminan (< 24.1 centiloide en PET amiloide).⁹ No obstante, dada su disponibilidad limitada en México, pueden considerarse biomarcadores alternativos como Aβ42/40 en LCR o

p-tau 217 para monitorizar la respuesta al tratamiento. Aunque actualmente no existen puntos de corte establecidos para suspender donanemab basados en cambios en biomarcadores de LCR, se requiere investigación adicional para definir la duración óptima del tratamiento y las estrategias de seguimiento (Figura 2).

Lecanemab se administra a 10 mg/kg cada 2 semanas, normalmente durante 18 meses. Una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg cada 4 semanas podría conservar los beneficios, y se está investigando una formulación subcutánea.^{8,42} El ensayo Clarity AD utilizó PET amiloide y biomarcadores de LCR (Aβ42/40, p-tau 181) a efectos de monitorización y vigilancia. Ante las limitaciones del PET en México, las mediciones seriadas de biomarcadores en LCR podrían servir como alternativa, aunque persisten desafíos logísticos y financieros. Establecer guías locales es fundamental para optimizar el uso clínico de lecanemab.⁸

PUNTOS CLAVE

- En la actualidad, donanemab y lecanemab son las dos terapias modificadoras de enfermedad aprobadas para EA. Su principal mecanismo es la eliminación del amiloide cerebral.

- Ambos fármacos han mostrado una capacidad modesta pero significativa para ralentizar la progresión: 4 meses (donanemab), 5 meses (lecanemab)
- Han demostrado ligeras mejoras cognitivas, aunque se requieren seguimientos más prolongados para evaluar beneficios a largo plazo.
- Ambos fármacos se asocian a ARIA-E y ARIA-H, con una mayor incidencia en APOE ϵ 4 homocigotos (40.6% donanemab; 32.6% lecanemab).
- La vigilancia del estado amiloide es esencial, especialmente con donanemab. La ausencia de PET amiloide en México limita la confirmación de la depuración amiloide.

Fortalezas y limitaciones

Esta propuesta clínica actualizada ha sido adaptada al contexto del sistema de salud mexicano y se basa en las recomendaciones internacionales más recientes, así como en una revisión exhaustiva de la literatura. El aumento de la incidencia de la EA, tanto a nivel global como en México, subraya la necesidad de soluciones prácticas y basadas en evidencia en el cuidado de la demencia. Esta propuesta ofrece recomendaciones clave y una guía visual clara para ayudar a los médicos a incorporar y familiarizarse con el uso de biomarcadores, además de identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de las terapias anti-amiloide, considerando las limitaciones en la disponibilidad local de recursos.

A pesar de estas fortalezas, deben mencionarse varias limitaciones. Aunque los BBMs se reconocen como herramientas diagnósticas esenciales, los puntos de corte actuales provienen en su mayoría de estudios realizados en otras poblaciones. Existe una necesidad urgente de investigación orientada a establecer puntos de corte validados específicamente para la población mexicana. Otro desafío importante radica en que, aunque los biomarcadores sanguíneos muestran un gran potencial, el método recomendado para el monitoreo durante el tratamiento la PET amiloide no está disponible en México. La implementación de terapias anti-amiloide representa múltiples dificultades debido a diversos factores. La vigilancia y seguimiento estrechos con MRI cerebral es necesario por el riesgo de ARIA, además de la repetición de pruebas de biomarcadores para el seguimiento. Los costos de tratamiento comienzan en aproximadamente 25.000 dólares estadounidenses, cifra que supera el ingreso promedio anual en México y

incrementa la desigualdad en el acceso a estas terapias dentro de la población. Además, aún no se encuentran disponibles en el sistema público de salud.⁷ Aunque los BBMs están disponibles, no existe una cobertura nacional, y su acceso permanece limitado a las principales ciudades. Además, el conocimiento por parte de los médicos sobre biomarcadores sanguíneos, de neuroimágenes y de LCR aún es limitado. Son esenciales las iniciativas educativas dirigidas a aumentar la familiaridad con estas herramientas, y su eventual integración en el sistema público de salud en México permanece como un objetivo crucial, ya que actualmente no forman parte de los servicios públicos. A medida que los diagnósticos basados en biomarcadores sanguíneos y las opciones terapéuticas vayan siendo cada vez más habituales en nuestro sistema de salud, abogamos por la integración de estos biomarcadores en las guías clínicas existentes sobre el manejo de la demencia. También abogamos por la creación de centros de memoria, financiados por el gobierno, en respuesta al aumento de la incidencia de demencia y el envejecimiento de la población.⁸ Estos esfuerzos deben ir más allá de los entornos urbanos hacia las regiones rurales y remotas, donde el acceso continúa siendo limitado y la adopción de nuevo conocimiento como el reconocimiento de las etapas tempranas de la EA puede ser más desafiante. Los estudios nacionales e internacionales en curso son recursos valiosos que pueden apoyar esta transición y deben mantenerse.

Conclusiones

Se ha logrado un avance significativo en los últimos años en el diagnóstico y tratamiento de la EA. Hoy en día, la p-tau 217 sanguínea y la relación A β 42/A β 40 en líquido cefalorraquídeo permiten un diagnóstico más temprano y confiable de la enfermedad de Alzheimer en México. Asimismo, el ¹⁸F-FDG PET/CT está disponible como herramienta adicional de imagen. Sin embargo, en México persisten desafíos importantes tanto en el acceso como en la interpretación adecuada de estas herramientas. El diagnóstico preciso y la correcta estratificación de los pacientes son esenciales para identificar candidatos a terapias modificadoras de la enfermedad, tales como donanemab y lecanemab.

Aunque se mantienen controversias respecto a sus beneficios clínicos, solo los estudios de seguimiento a largo plazo proporcionarán respuestas definitivas. No obstante, por primera vez en más de un siglo

desde la descripción inicial de la enfermedad, la EA se aborda desde una nueva perspectiva, proporcionando esperanza para un nuevo capítulo en su historia.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Financiamiento

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de seres humanos y animales. los autores declaran que no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales para esta investigación.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. el estudio no incluye datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. Las directrices SAGER no aplican.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. los autores declaran que no se utilizó inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

- Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, Abd-Allah F, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022;7:e105-25.
- Gutiérrez-Robledo LM, Arrieta-Cruz I. Dementia in Mexico: the need for a National Alzheimer's plan. *Gac Med Mex*. 2015;151:667-73.
- Gutiérrez-Robledo LM. Situación epidemiológica actual. En: Academia Nacional de Medicina de México, editor. *La Enfermedad de Alzheimer y otras demencias como problema nacional de salud*. México: Interstemas Editores; 2017. p. 5-10.
- Jack CR, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024;20:5143-69.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDL Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34:939.
- Bouwman FH, Frisoni GB, Johnson SC, Chen X, Engelborghs S, Ikeuchi T, et al. Clinical application of CSF biomarkers for Alzheimer's disease: from rationale to ratios. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2022;14:e12314.
- Jia J, Ning Y, Chen M, Wang S, Yang H, Li F, et al. Biomarker changes during 20 years preceding Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2024;390:712-22.
- Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023;388:9-21.
- Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAIL-BLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330:512-27.
- Vlasicenko AG, McCue L, Jasielc MS, Su Y, Gordon BA, Xiong C, et al. Imaging and cerebrospinal fluid biomarkers in early preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2016;80:379-87.
- Contador J, Pérez-Millán A, Tort-Merino A, Balasa M, Falgàs N, Olives J, et al. Longitudinal brain atrophy and CSF biomarkers in early-onset Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2021;32:102804.
- Janelidze S, Zetterberg H, Mattsson N, Palmqvist S, Vanderstichele H, Lindberg O, et al. CSF A β 42/A β 40 and A β 442/A β 38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016;3:154-65.
- Hansson O, Lehmann S, Otto M, Zetterberg H, Lewczuk P. Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11:34.
- Leuzy A, Mattsson-Carlgrén N, Cullen NC, Stomrud E, Palmqvist S, La Joie R, et al. Robustness of CSF A β 42/40 and A β 42/P-tau181 measured using fully automated immunoassays to detect AD-related outcomes. *Alzheimers Dement*. 2023;19:2994-3004.
- Weber DM, Tran D, Goldman SM, Taylor SW, Ginns EI, Lagier RJ, et al. High-throughput mass spectrometry assay for quantifying β -amyloid 40 and 42 in cerebrospinal fluid. *Clin Chem*. 2019;65:1572-80.
- Ortner M, Goldhardt O, Diehl-Schmid J, Yakushev I, Lanz K, Hedderich DM, et al. Elecsys cerebrospinal fluid assays accurately distinguish Alzheimer's disease from frontotemporal lobar degeneration. *J Prevent Alzheimers Dis*. 2022;9:491-8.
- Santangelo R, Dell'Edera A, Sala A, Cecchetti G, Masserini F, Caso F, et al. The CSF p-tau181/A β 42 ratio offers a good accuracy "in vivo" in the differential diagnosis of Alzheimer's dementia. *Curr Alzheimer Res*. 2019;16:587-95.
- Hansson O, Seibyl J, Stomrud E, Zetterberg H, Trojanowski JQ, Bittner T, et al. CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid- β PET and predict clinical progression: a study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. *Alzheimers Dementia*. 2018;14:1470-81.
- Batish SD, Haji-Sheikhi F, Kare A, Datta V, Meservey M, Radcliff J. Cerebrospinal fluid AB42, total tau, and phosphorylated tau in the evaluation of Alzheimer's dementia: experience from a commercial reference laboratory. *Alzheimers Dement*. 2021;17:e054422.
- Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. 2021;20:484-96.
- Spano M, Roytman M, Aboian M, Saboury B, Franceschi AM, Chiang GC. Brain PET imaging. *PET Clin*. 2023;18:103-13.
- Roldan-Valadez E, Vega-Gonzalez I, Valdivieso-Cárdenas G, Rumorro-García A, Morales-Santillán O, Osorio-Cardiel L. Conceptos básicos del ¹⁸F-FDG PET/CT. Definición y variantes normales [Basic concepts on ¹⁸F-FDG PET/CT: definitions and normal variants]. *Gaceta Med Mex*. 2008;144:137-46.
- Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004;55:306-19.
- Landau SM, Thomas BA, Thurfjell L, Schmidt M, Margolin R, Mintun M, et al. Amyloid PET imaging in Alzheimer's disease: a comparison of three radiotracers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1398-407.
- Pemberton HG, Collij LE, Heeman F, Bollack A, Shekari M, Salvadó G, et al. Quantification of amyloid PET for future clinical use: a state-of-the-art review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:3508-28.
- Navitsky M, Joshi AD, Kennedy I, Klunk WE, Rowe CC, Wong DF, et al. Standardization of amyloid quantitation with florbetapir standardized uptake value ratios to the Centiloid scale. *Alzheimers Dement*. 2018;14:1565-71.
- Chapleau M, Iaccarino L, Soleimani-Meigooni D, Rabinovici GD. The role of amyloid PET in imaging neurodegenerative disorders: a review. *J Nucl Med*. 2022;63:13S-9.
- Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, Knol DL, Van Der Flier WM, Van Berckel BN, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:1939.
- Dubois B, Villain N, Schneider L, Fox N, Campbell N, Galasko D, et al. Alzheimer disease as a clinical-biological construct: an international working group recommendation. *JAMA Neurol*. 2024;81:1304-11.
- Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, Lockhart SN, Ayakta N, Baker SL, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain*. 2016;139:1551-67.
- Ossenkoppele R, Rabinovici GD, Smith R, Cho H, Schöll M, Strandberg O, et al. Discriminative accuracy of ¹⁸F flortaucipir positron emission tomography for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. *JAMA*. 2018;320:1151.
- Minoshima S, Cross D, Thientunyakit T, Foster NL, Drzezga A. ¹⁸F-FDG PET imaging in neurodegenerative dementing disorders: insights into subtype classification, emerging disease categories, and mixed dementia with copathologies. *J Nucl Med*. 2022;63:2S-12.
- Mielke MM, Anderson M, Ashford JW, Jeromin A, Lin P, Rosen A, et al. Recommendations for clinical implementation of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2024;20:8216-24.
- Schindler SE, Galasko D, Pereira AC, Rabinovici GD, Salloway S, Suárez-Calvet M, et al. Acceptable performance of blood biomarker tests of amyloid pathology - recommendations from the Global CEO initiative on Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurol*. 2024;20:426-39.
- Figdore DJ, Griswold M, Bornhorst JA, Graff-Radford J, Ramanan VK, Vemuri P, et al. Optimizing cutpoints for clinical interpretation of brain amyloid status using plasma p-tau217 immunoassays. *Alzheimers Dement*. 2024;20:6506-16.

36. Barthélemy NR, Salvadó G, Schindler SE, He Y, Janelidze S, Collij LE, et al. Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests. *Nat Med.* 2024;30:1085-95.
37. Salvadó G, Ossenkoppele R, Ashton NJ, Beach TG, Serrano GE, Reiman EM, et al. Specific associations between plasma biomarkers and post-mortem amyloid plaque and tau tangle loads. *EMBO Mol Med.* 2023;15:e17123.
38. Schindler SE, Petersen KK, Saef B, Tosun D, Shaw LM, Zetterberg H, et al. Head-to-head comparison of leading blood tests for Alzheimer's disease pathology. *Alzheimers Dement.* 2024;20:8074-96.
39. Benussi A, Huber H, Tan K, Cantoni V, Rivolta J, Cotelli MS, et al. Plasma p-tau217 and neurofilament/p-tau217 ratio in differentiating Alzheimer's disease from syndromes associated with frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimers Dement.* 2025;21:e14482.
40. Vecchio I, Sorrentino L, Paoletti A, Marra R, Arbitrio M. The state of the art on acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2021;13:117957352110291.
41. Custodio N, Allegri R, Lopera F, Caramelli P. Need to adapt Alzheimer's disease criteria in Latin America. *Alzheimers Dement.* 2024;20:8206-8.
42. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Greenberg S, et al. Lecanemab: appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023;10:362-77.