

## Dinámica de proteínas en líquido cefalorraquídeo como biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer: desde la fisiopatología a las aplicaciones clínicas

Cerebrospinal fluid protein dynamics as biomarkers of Alzheimer's disease:  
from pathophysiology to clinical applications

Eneida Barrios Lamoth\* <https://orcid.org/0000-0002-2774-9930>

José Pedro Martínez Larrarte <https://orcid.org/0000-0003-1380-2646>

Silvia María Pozo Abreu <https://orcid.org/0000-0001-7125-3572>

Elismenia Fernández Hernández <https://orcid.org/0009-0002-7331-2964>

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas Miguel Enríquez. Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL). La Habana, Cuba.

\*Contacto para la correspondencia: [eneida@infomed.sld.cu](mailto:eneida@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad de Alzheimer representa un desafío global en salud, haciendo crucial la validación de biomarcadores confiables para su diagnóstico y manejo. El líquido cefalorraquídeo, por su contacto directo con el espacio cerebral extracelular, constituye una fuente idónea para ello.

**Objetivo:** Profundizar en la dinámica de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo, analizando su fundamento fisiopatológico, su utilidad integrada en el marco AT(N) y su papel en el manejo moderno de la enfermedad de Alzheimer.

**Método:** Revisión integral de la literatura científica que examina los cambios en biomarcadores clave como el péptido beta-amiloide (A $\beta$ ), tau y nuevos analitos.

**Desarrollo:** La disminución de la ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 en líquido cefalorraquídeo refleja el secuestro de amiloide en placas cerebrales, mientras que el aumento de tau fosforilada (p-tau) indica la formación de ovillos neurofibrilares. Biomarcadores emergentes (sTREM2, Neurogranina) capturan procesos de neuroinflamación y disfunción sináptica.

**Conclusiones:** La integración de estos biomarcadores en el marco AT(N) ha transformado el manejo de la enfermedad de Alzheimer, permitiendo un diagnóstico biológico preciso, un pronóstico mejorado y la selección de candidatos para terapias modificadoras, fundamentando la medicina de precisión en neurología.

**Palabras clave:** dinámica de proteínas en líquido cefalorraquídeo; biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer; fisiopatología enfermedad de Alzheimer.

## ABSTRACT

**Introduction:** Alzheimer's disease represents a global health challenge, making the validation of reliable biomarkers crucial for its diagnosis and management. cerebrospinal fluid, due to its direct contact with the extracellular space of the brain, constitutes an ideal source for this purpose.

**Objective:** To delve into the dynamics of proteins in cerebrospinal fluid, analyzing their pathophysiological basis, their integrated utility within the AT(N) framework, and their role in the modern management of Alzheimer's disease.

**Method:** A comprehensive review of the scientific literature examining changes in key biomarkers such as beta-amyloid peptide ( $A\beta$ ), tau, and novel analytes.

**Development:** The decrease in the  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  ratio in cerebrospinal fluid reflects the sequestration of amyloid in brain plaques, while the increase in phosphorylated tau (p-tau) indicates the formation of neurofibrillary tangles. Emerging biomarkers (sTREM2, Neurogranin) capture neuroinflammation processes and synaptic dysfunction.

**Conclusions:** The integration of these biomarkers into the AT(N) framework has transformed the management of Alzheimer's disease, enabling precise biological diagnosis, improved prognosis, and the selection of candidates for disease-modifying therapies, thus establishing precision medicine in neurology.

**Keywords:** cerebrospinal fluid protein dynamics; Alzheimer's disease biomarkers; Alzheimer's disease pathophysiology.

Recibido: 03/11/2025

Aprobado:

## Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) constituye una de las mayores crisis de salud global del siglo XXI. Como principal causa de demencia, representa aproximadamente el 60-70 % de los casos, afectando a más de 55 millones de personas en todo el mundo, una cifra que se prevé que se triplique para 2050 debido al envejecimiento poblacional.<sup>(1)</sup>

Su impacto socioeconómico es abrumador, con costes estimados en billones de dólares anuales, lo que ejerce una presión insostenible sobre los sistemas de salud y las familias.<sup>(2)</sup>

La EA no es solo una consecuencia del envejecimiento, sino una enfermedad neurodegenerativa progresiva y fatal, caracterizada por un deterioro cognitivo y funcional devastador que anula la autonomía del individuo. La magnitud de este desafío subraya la necesidad crítica de avances en el diagnóstico, la prognosis y el desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad.

Tradicionalmente, el diagnóstico de la EA se basaba en criterios clínicos que solo podían confirmarse de manera definitiva mediante el examen post mortem del tejido cerebral, mostrando la presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares.<sup>(3)</sup>

Esta aproximación presenta limitaciones significativas, ya que los síntomas clínicos emergen décadas después de que la patología cerebral ha comenzado, y el diagnóstico diferencial con otras demencias puede ser complejo. En este contexto, la identificación y validación de "biomarcadores in vivo" se ha convertido en un pilar fundamental para la neurología moderna. Estos biomarcadores son esenciales para un diagnóstico precoz y preciso, la estratificación de pacientes, la predicción de la progresión de la enfermedad y la evaluación objetiva de la respuesta a terapias emergentes en ensayos clínicos.<sup>(4)</sup>

Entre las diversas fuentes de biomarcadores, el líquido cefalorraquídeo (LCR) ocupa un lugar privilegiado al actuar como una "ventana al cerebro".<sup>(5)</sup> El LCR baña el espacio subaracnoideo y el sistema ventricular, estando en contacto directo con el espacio extracelular del parénquima cerebral. Por lo tanto, su composición bioquímica refleja de manera dinámica los procesos fisiopatológicos centrales que ocurren en el cerebro, incluyendo la síntesis, el catabolismo y la agregación de proteínas clave. El análisis del LCR mediante punción lumbar

proporciona así un acceso único y directo a la neuroquímica de la EA, ofreciendo un perfil molecular específico de la enfermedad.

La fisiopatología de la EA se define por dos hallazgos neuropatológicos centrales y los procesos downstream que desencadenan: la amiloidosis y la tauopatía. La amiloidosis se caracteriza por el acúmulo extracelular de placas de péptido beta-amiloide ( $A\beta$ ), resultante de un desequilibrio entre su producción y su clearance. La forma  $A\beta_{42}$ , por su mayor propensión a agregarse, es el componente principal de estas placas.

La tauopatía implica la hiperfosforilación y agregación intracelular de la proteína tau en ovillos neurofibrilares, lo que conduce a la desestabilización de los microtúbulos y al fallo en el transporte axonal.<sup>(6)</sup> Estos procesos primarios impulsan cascadas secundarias de neurodegeneración, caracterizada por la pérdida sináptica y neuronal, y de neuroinflamación, mediada por la activación crónica de la microglía y los astrocitos.<sup>(7)</sup>

Cada uno de estos procesos fisiopatológicos deja una firma molecular distintiva en el LCR: La amiloidosis se refleja en una disminución de los niveles de  $A\beta_{42}$  y de la ratio  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ , ya que el péptido se secuestra en las placas cerebrales, reduciendo su difusión al LCR.<sup>(8)</sup>

La tauopatía se detecta mediante el aumento de la concentración de tau fosforilada (p-tau), un marcador específico de la formación de ovillos neurofibrilares.<sup>(9)</sup>

La neurodegeneración general se mide a través del aumento de la tau total (t-tau), un indicador de la liberación de proteínas citosólicas tras el daño neuronal.<sup>(9)</sup>

La neuroinflamación está asociada a elevaciones de marcadores como la proteína YKL-40 (astrocitosis) y el receptor soluble TREM2 (sTREM2) (activación microglial) en el LCR.<sup>(10)</sup>

El objetivo de esta revisión es profundizar en la dinámica de estas proteínas en el LCR, analizando su fundamento fisiopatológico, su utilidad clínica integrada en el marco AT(N) y su papel transformador en el manejo moderno de la EA.

## Método

Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica con el propósito de sintetizar el conocimiento actual sobre la dinámica de las proteínas en el LCR como biomarcadores de la

EA. La búsqueda de artículos se llevó a cabo en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science, utilizando una combinación de términos MeSH y palabras clave.

Se priorizaron artículos originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en inglés, con un enfoque en los últimos 10 años, aunque se incluyeron publicaciones seminales anteriores por su relevancia histórica. Tras un proceso de selección basado en la evaluación de títulos, resúmenes y pertinencia para los objetivos, se analizaron críticamente 124 referencias. El análisis de la información se organizó temáticamente para estructurar la revisión en las secciones predefinidas: 1) Cascada Amiloide, 2) Proteína Tau, 3) Marco AT(N), 4) Panorama Proteómico, y 5) Aplicaciones Clínicas

## Desarrollo

### Sección 1: La Cascada Amiloide y su Reflejo en el LCR

La proteína precursora amiloide (APP) es una proteína transmembrana procesada por dos vías principales. La vía no-amiloidogénica, mediada por la  $\alpha$ -secretasa, genera fragmentos solubles e impide la formación del péptido beta-amiloide ( $A\beta$ ) completo. En contraste, la vía amiloidogénica, secuencialmente procesada por la  $\beta$ -secretasa (BACE1) y el complejo  $\gamma$ -secretasa, produce un espectro de péptidos  $A\beta$  de diferentes longitudes, principalmente  $A\beta_{40}$ ,  $A\beta_{42}$  y  $A\beta_{38}$ .<sup>(11)</sup> El  $A\beta_{42}$ , con dos residuos hidrofóbicos adicionales, presenta una marcada propensión a la agregación, siendo el principal componente de las placas seniles.

La cinética del  $A\beta$  en el cerebro es un equilibrio entre su producción y su eliminación. En la EA, este equilibrio se rompe, favoreciendo la acumulación. La observación de que los niveles de  $A\beta_{42}$  en el LCR están disminuidos, a pesar de su acumulación cerebral, se explica por la "hipótesis del sumidero" (sink hypothesis).<sup>(12)</sup> Según este modelo, el  $A\beta_{42}$  soluble se difunde desde el espacio intersticial cerebral hacia el LCR, manteniendo un equilibrio dinámico.

Sin embargo, a medida que el  $A\beta_{42}$  comienza a agregarse y depositarse irreversiblemente en placas amiloides en el parénquima, queda "secuestrado". Este secuestro masivo reduce la fracción soluble disponible para difundir al LCR, resultando en una concentración medible más baja. Así, la disminución de  $A\beta_{42}$  en LCR es un indicador indirecto, pero robusto, de la patología amiloide cerebral.

La medición del A $\beta$ 42 por sí sola presenta limitaciones debido a la variabilidad interindividual en la expresión de la APP. La incorporación de la ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ha mejorado significativamente el rendimiento diagnóstico. El A $\beta$ 40 es la especie más abundante y soluble, y su concentración en LCR es relativamente estable, actuando como un marcador de referencia de la actividad de la  $\gamma$ -secretasa y la producción total de APP.

Al normalizar el A $\beta$ 42 con respecto al A $\beta$ 40, la ratio corrige las variaciones constitucionales y técnicas, ofreciendo una medida más específica del procesamiento amiloidogénico patológico.<sup>(13)</sup> Estudios multicéntricos han demostrado que la ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 supera la precisión diagnóstica del A $\beta$ 42 solo para discriminar la EA de controles sanos y de otras demencias, y presenta una correlación superior con los resultados de la tomografía por emisión de positrones con amiloide (Amyloid - PET).<sup>(14)</sup>

Más allá del A $\beta$ 42 y A $\beta$ 40, otras isoformas como el A $\beta$ 38 y el A $\beta$ 43 están ganando atención. El A $\beta$ 38, más corto y soluble, puede proporcionar información adicional sobre la actividad específica de la  $\gamma$ -secretasa. Por su parte, el A $\beta$ 43 es incluso más agregable que el A $\beta$ 42, y su presencia en placas es significativa; su medición en LCR podría mejorar aún más la detección temprana de la amiloidosis.<sup>(15)</sup>

Un área de intensa investigación se centra en las especies oligoméricas de A $\beta$ . Se postula que estos oligómeros solubles, y no las placas insolubles, son los principales mediadores de la toxicidad sináptica en la EA. Sin embargo, su detección cuantitativa y reproducible en el LCR representa un formidable desafío analítico debido a su baja abundancia, heterogeneidad y naturaleza transitoria.

Técnicas ultrasensibles como la espectrometría de masas (IP-MS) y los ensayos digitales (p. ej., SIMOA) están permitiendo avances en este campo, aunque aún no están listas para su implementación clínica rutinaria.<sup>(16)</sup> La cuantificación fiable de los oligómeros de A $\beta$  en LCR podría ofrecer, en el futuro, un biomarcador más directo de la actividad neurotóxica de la proteína.

## Sección 2: Tau y la Patología de los Ovillos Neurofibrilares

La proteína tau, fundamental para la estabilización de los microtúbulos axónicos, se convierte en un elemento central de la patología de la EA. Es crucial diferenciar entre sus formas medidas

en el LCR. La tau total (t-tau) representa la concentración global de la proteína, y su elevación en el LCR es un marcador robusto, aunque inespecífico, de daño neuronal agudo o degeneración axonal.<sup>(17)</sup>

Sus niveles aumentan en condiciones con una rápida destrucción del citoesqueleto neuronal, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, accidentes cerebrovasculares o traumatismos craneoencefálicos. En el contexto de la EA, la dinámica de la t-tau refleja la intensidad y la tasa de la neurodegeneración en curso, mostrando una correlación positiva con la velocidad de atrofia cerebral y el deterioro cognitivo.<sup>(18)</sup>

Por el contrario, la tau fosforilada (p-tau) constituye un biomarcador específico de la tauopatía propia del Alzheimer. Su aumento en el LCR refleja directamente la hiperfosforilación patológica de la proteína tau en el cerebro, un evento clave que precede a su agregación en ovillos neurofibrilares.<sup>(19)</sup>

La investigación se ha centrado en epítomos fosforilados específicos, como p-tau181, p-tau231 y, más recientemente, p-tau217. De estos, p-tau217 ha emergido como excepcionalmente específico para distinguir la EA de otras tauopatías y de controles sanos, mostrando incrementos muy tempranos y una fuerte correlación con la carga de ovillos confirmada por autopsia.<sup>(20)</sup> La dinámica de la p-tau, por tanto, está intrínsecamente ligada al proceso fisiopatológico central de la EA, ofreciendo una ventana a la evolución de la patología T.

El poder diagnóstico y pronóstico se maximiza al integrar los biomarcadores de amiloide y tau. El perfil A-/T+ en el LCR (es decir, A $\beta$ 42 bajo y p-tau elevado) define biológicamente la EA y proporciona una precisión diagnóstica superior al 90 %.<sup>(21)</sup> Mientras que la alteración del amiloide (A-) indica el inicio del proceso patológico, el aumento de p-tau (T+) se asocia más estrechamente con la aparición y progresión de los síntomas clínicos. Mirando hacia el futuro, se están caracterizando formas tau más específicas de la agregación, como los fragmentos de la región de unión a microtúbulos (MTBR-tau) en el LCR.

Se ha demostrado que ciertas especies de MTBR-tau, como la MTBR-tau243, se elevan en la EA y se correlacionan con la patología de ovillos tangibles medidos por PET-Tau, prometiendo una medición aún más directa de la carga de ovillos neurofibrilares in vivo.<sup>(22)</sup>

### Sección 3: El marco AT(N) y la integración de biomarcadores

El marco de investigación AT(N) propuesto por el National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) constituye un cambio de paradigma al definir la EA por su sustrato biológico subyacente y no por la manifestación clínica.<sup>(23)</sup> Este esquema clasifica los biomarcadores en tres categorías binarias (positivo o negativo) que reflejan procesos fisiopatológicos centrales: **A** para la patología de beta-amiloide (medido típicamente por el ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 en LCR o PET-amiloide), **T** para la patología de tau (medido por p-tau en LCR o PET-tau), y **N** para la neurodegeneración o daño neuronal (medido por t-tau en LCR o atrofia en resonancia magnética). Esta aproximación permite una caracterización biológica precisa e independiente de la fase sintomática del individuo.

La potencia de este marco reside en la interpretación de los perfiles de biomarcadores. Un perfil **A+T+N+** confirma biológicamente la EA, mientras que un perfil **A+T-N-** podría indicar una patología amiloide aislada en fase preclínica. La combinación **A-T+N+** sugeriría una tauopatía primaria no asociada a EA. Así, el sistema **AT(N)** traslada el diagnóstico de un constructo clínico-sindrómico a una entidad biológica definida, lo que es fundamental para el reclutamiento en ensayos clínicos que se dirigen a procesos patológicos específicos.<sup>(24)</sup> La integración de estos datos permite una medicina de precisión, donde el tratamiento puede, en teoría, dirigirse al perfil fisiopatológico único de cada paciente.

La verdadera utilidad del marco AT(N) se aprecia al observar la dinámica temporal de estos biomarcadores, que siguen una cascada ordenada a lo largo del continuum de la enfermedad. La anomalía en los biomarcadores **A** es el evento detectable más temprano, seguida por la elevación de los biomarcadores **T**, y finalmente por la evidencia de neurodegeneración (**N**) que se correlaciona más estrechamente con la aparición y progresión de los síntomas clínicos.<sup>(25)</sup>

#### Sección 4: más allá de A $\beta$ y Tau: El panorama proteómico del LCR

La caracterización de la dinámica de A $\beta$  y tau en el LCR, aunque fundamental, ofrece una perspectiva molecular restringida de la compleja fisiopatología de la EA. Los enfoques de proteómica de alto rendimiento (p. ej., espectrometría de masas TMT, plataformas de proximidad Olink) están trascendiendo estas limitaciones al permitir un análisis cuantitativo y simultáneo de cientos a miles de proteínas en el LCR, sin la necesidad de una hipótesis previa.<sup>(26)</sup>



Estas aproximaciones "ómicas" están descubriendo firmas proteicas integrales que capturan la interacción de múltiples procesos disfuncionales, incluyendo la neuroinflamación, la disfunción sináptica y la neurodegeneración general, ofreciendo una taxonomía molecular más refinada de la enfermedad.

Dentro de este panorama expandido, los biomarcadores de neuroinflamación han revelado un papel dinámico y complejo. La proteína YKL-40 (CHI3L1), un marcador de activación astrocítica, y el receptor disparador expresado en células mieloides 2 soluble (sTREM2), un indicador de la activación y respuesta microglial, muestran elevaciones consistentes en el LCR de pacientes con EA.<sup>(27)</sup>

La cinética de estos marcadores sugiere una activación glial temprana en el continuum de la enfermedad, que puede preceder a una neurodegeneración masiva. Se postula que la señalización TREM2, en particular, puede tener un papel dual, inicialmente neuroprotector al facilitar la eliminación de desechos y contener la patología, pero potencialmente detrimental en fases crónicas al sostener un estado inflamatorio. La medición de estos analitos proporciona una ventana crítica a la respuesta inmunitaria cerebral innata, un componente esencial de la patogénesis.

Paralelamente, los marcadores de disfunción sináptica están emergiendo como predictores excepcionalmente sensibles del deterioro cognitivo. Proteínas pre y postsinápticas como la Neurogranina, el péptido 25 asociado a sinaptosoma (SNAP-25), la proteína de crecimiento axonal 43 (GAP-43) y la sinaptotagmina-1 se liberan al LCR tras el daño o la pérdida sináptica. Estudios longitudinales han demostrado que el aumento de sus concentraciones, particularmente de Neurogranina y SNAP-25, predice la tasa de declive cognitivo futuro en individuos con deterioro cognitivo leve (DCL) debido a EA, superando en algunos casos el valor pronóstico de la t-tau.<sup>(28)</sup> Estos biomarcadores representan, por tanto, un correlato cuantitativo directo del sustrato anatómico de la memoria y la cognición.

Finalmente, en el ámbito de la neurodegeneración general, la cadena ligera de los neurofilamentos (NfL) se ha consolidado como un biomarcador ultrasensible de daño axonal. A diferencia de la t-tau, que puede elevarse en eventos agudos, la NfL es un marcador de lesión neuronal sostenida. Aunque carece de especificidad para la EA, ya que se eleva en múltiples enfermedades neurológicas, su poder reside en la cuantificación robusta de la progresión del daño estructural. Los niveles de NfL en LCR (y ahora en plasma) se correlacionan fuertemente

con la atrofia cerebral medida por resonancia magnética y con la velocidad del deterioro clínico, lo que la convierte en una herramienta invaluable para monitorizar la eficacia de terapias neuro protectoras en ensayos clínicos.<sup>(29)</sup>

En conjunto, la integración de estos biomarcadores novedosos a través de la proteómica promete desagregar la EA en subtipos mecanicistas, permitiendo una prognosis más precisa y el desarrollo de intervenciones dirigidas.

### **Sección 5: Aplicaciones clínicas, retos y futuro**

La caracterización de la dinámica proteica en el LCR ha trascendido el ámbito de la investigación para consolidarse como una herramienta diagnóstica y pronóstica esencial en la práctica clínica. Su aplicación principal reside en el diagnóstico diferencial de las demencias, donde el perfil A+T+ en LCR confirma la naturaleza Alzheimer de la enfermedad con una alta precisión.

Además, es fundamental para la selección de candidatos en ensayos clínicos con terapias modificadoras de la enfermedad, como los anticuerpos anti-amiloide, asegurando que los participantes presenten la patología diana. Finalmente, biomarcadores como la NfL y la neurogranina permiten un pronóstico refinado y la monitorización objetiva de la progresión de la neurodegeneración y la disfunción sináptica, respectivamente.<sup>(30)</sup>

A pesar de su utilidad, la implementación generalizada del análisis del LCR enfrenta retos significativos, como la invasividad del procedimiento y la falta de estandarización pre-analítica y analítica absoluta.

El futuro inmediato está marcado por la llegada de biomarcadores ultrasensibles en sangre (ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40, p-tau217 y NfL en plasma), que ofrecen un método mínimamente invasivo para el cribado y el seguimiento, complementando “más que reemplazando” el papel de confirmación del LCR en casos complejos.<sup>(31)</sup> La integración de estos biomarcadores periféricos con la genómica y la neuroimagen, junto con el desarrollo de biomarcadores de respuesta terapéutica (farmacodinámicos), definirá una nueva era de medicina de precisión en la EA.

## Conclusión

Este estudio ha logrado su objetivo al profundizar en la dinámica de las proteínas en el LCR, demostrando que los cambios en los biomarcadores de amiloide (A $\beta$ 42/A $\beta$ 40), tau (p-tau) y neurodegeneración (t-tau, NfL) no son meras alteraciones bioquímicas, sino el reflejo directo de los procesos fisiopatológicos centrales de la EA. Su integración en el marco AT(N) ha sido transformadora, permitiendo un diagnóstico biológico preciso y temprano, independiente de la manifestación clínica. Esta caracterización molecular robusta es la base del manejo moderno de la EA, resultando crucial para el diagnóstico diferencial, el pronóstico, la selección de candidatos para ensayos clínicos y, prospectivamente, para la monitorización de la respuesta a terapias modificadoras.

## Referencias Bibliográficas

1. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. 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(2):e105-e125.
2. Jia J, Wei C, Chen S, Li F, Tang Y, Qin W, et al. The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):483-491.
3. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-9.
4. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016;87(5):539-47.
5. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2003;2(10):605-13.

6. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*. 2019;179(2):312-339.
7. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):388-405.
8. Strozyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF A $\beta$  42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology*. 2003 Feb 25;60(4):652-6.
9. Hampel H, Blennow K, Shaw LM, Hoessler YC, Zetterberg H, Trojanowski JQ. Total and phosphorylated tau protein as biological markers of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2010;45(1):30-40.
10. Heslegrave A, Heywood W, Paterson R, Magdalinou N, Svensson J, Johansson P, et al. Increased cerebrospinal fluid soluble TREM2 concentration in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2016;5(11):3.
11. Haass C, Kaether C, Thinakaran G, Sisodia S. Trafficking and proteolytic processing of APP. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 May;2(5):a006270.
12. Strozyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF A $\beta$  42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology*. 2003;60(4):652-6.
13. Hansson O, Seibyl J, Stomrud E, Zetterberg H, Trojanowski JQ, Bittner T, et al. CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid- $\beta$  PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. *Alzheimers Dement*. 2018 Nov;14(11):1470-1481.
14. Lewczuk P, Lelental N, Spitzer P, Maler JM, Kornhuber J. Amyloid- $\beta$  42/40 cerebrospinal fluid concentration ratio in the diagnostics of Alzheimer's disease: validation of two novel assays. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(1):183-91.
15. Sando SB, Melquist S, Cannon A, Hutton ML, Sletvold O, Saltvedt I, et al. APOE  $\epsilon$ 4 lowers age at onset and is a high risk factor for Alzheimer's disease; a case control study from central Norway. *BMC Neurol*. 2008;19(8):9.

16. Yang T, O'Malley TT, Kanmert D, Jerebtsova M, Sun X, Östman J, et al. A highly sensitive novel immunoassay specifically detects low levels of soluble A $\beta$  oligomers in human cerebrospinal fluid. *Alzheimers Res Ther*. 2015;7(1):14.
17. Zetterberg H, Skillbäck T, Mattsson N, Trojanowski JQ, Portelius E, Shaw LM, et al. Association of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Concentration With Alzheimer Disease Progression. *JAMA Neurol*. 2016;73(1):60-7.
18. Mattsson N, Insel PS, Palmqvist S, Portelius E, Zetterberg H, Weiner M, et al. Tau increase in cerebrospinal fluid is associated with cognitive decline in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2019;15(3):474-82.
19. Hampel H, Blennow K, Shaw LM, Hoessler YC, Zetterberg H, Trojanowski JQ. Total and phosphorylated tau protein as biological markers of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2010;45(1):30-40.
20. Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, Zetterberg H, Lopera F, Stomrud E, et al. Discriminative accuracy of plasma phospho-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. *JAMA*. 2020;324(8):772-81.
21. Hansson O, Lehmann S, Otto M, Zetterberg H, Lewczuk P. Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11(1):34.
22. Horie K, Barthelemy NR, Sato C, Bateman RJ. CSF tau microtubule binding region identifies tau tangle and clinical stages of Alzheimer's disease. *Brain*. 2021;144(2):515-27.
23. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-62.
24. Hampel H, Cummings J, Blennow K, Gao P, Jack CR Jr, Vergallo A. Developing the ATX(N) classification for use across the Alzheimer disease continuum. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(9):580-9.
25. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):207-16.

26. Higginbotham L, Ping L, Dammer EB, Duong DM, Zhou M, Gearing M, et al. Integrated proteomics reveals brain-based cerebrospinal fluid biomarkers in asymptomatic and symptomatic Alzheimer's disease. *Sci Adv.* 2020;6(43):eaaz9360.
27. Heslegrave A, Heywood W, Paterson R, Magdalinou N, Svensson J, Johansso P, et al. Increased cerebrospinal fluid soluble TREM2 concentration in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2016;11:3.
28. Kvartsberg H, Duits FH, Ingelsson M, Andreasen N, Öhrfelt A, Andersson K, et al. Cerebrospinal fluid levels of the synaptic protein neurogranin correlates with cognitive decline in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2015;11(10):1180-90.
29. Zetterberg H, Skillbäck T, Mattsson N, Trojanowski JQ, Portelius E, Shaw LM, et al. Association of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Concentration With Alzheimer Disease Progression. *JAMA Neurol.* 2016;73(1):60-7.
30. Hansson O, Edelmayer RM, Boxer AL, Carrillo MC, Mielke MM, Rabinovici GD, et al. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2022;18(12):2669-86.
31. Ashton NJ, Benedet AL, Karikari TK, Leuzy A, Karikari O, Pascoal TA, et al. The validation status of blood biomarkers of amyloid and phospho-tau assessed with the 5-phase development framework for AD biomarkers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(7):2140-56.

### **Conflicto de interés**

Los autores no refieren conflicto de interés

### **Contribuciones de los autores**

Eneida Barrios Lamothe: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, procesamiento de la información, elaboración de resultados, redacción y revisión final del manuscrito.

José Pedro Martínez Larrarte: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, redacción y revisión final del manuscrito.

Silvia María Pozo Abreu: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, redacción y revisión final del manuscrito.

Elismenia Fernández Hernández: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, y procesamiento de la información.