

La capacidad de identificar la enfermedad de Alzheimer a través de un análisis sanguíneo no solo trasciende las barreras diagnósticas del pasado, sino que posiciona a la bioquímica clínica como medicina de precisión. En esta entrega, se presenta una visión integral sobre el fundamento analítico, las plataformas ultrasensibles y la relevancia clínica de los biomarcadores plasmáticos que están redefiniendo el abordaje temprano de las neurodegeneraciones.

Comité Editorial Salus

De la punción lumbar al análisis de sangre: la nueva era diagnóstica del Alzheimer

From lumbar puncture to blood analysis: a new era in Alzheimer's diagnosis

Históricamente, el diagnóstico confirmatorio de la Enfermedad de Alzheimer dependía del estudio anatomopatológico *post-mortem* o de procedimientos invasivos y de elevado costo, tales como el análisis del Líquido Cefalorraquídeo (LCR) mediante punción lumbar y las Tomografías por Emisión de Positrones (PET) ¹. Actualmente, la bioquímica clínica protagoniza una transformación paradigmática basada en la cuantificación de biomarcadores proteicos en sangre periférica, bien sea en plasma EDTA o suero. Esta aproximación permite detectar las alteraciones neuropatológicas características del Alzheimer con una precisión diagnóstica equiparable a las pruebas invasivas tradicionales, incluso en fases preclínicas o asintomáticas. ^{1,2}

El diagnóstico biológico actual del Alzheimer se estructura mediante la clasificación marco A/T(N) del *National Institute on Aging–Alzheimer's Association* (NIA-AA), la cual categoriza las alteraciones fisiopatológicas de esta patología a través de pruebas en muestras sanguíneas ^{3,4}. En su actualización 2024, este marco permite establecer la enfermedad con un solo biomarcador Core-1 positivo (p. ej., p-tau₂₁₇ en plasma validado, Aβ₄₂/40 en LCR o PET amiloide), y reclasifica a t-tau dentro de la categoría T, reforzando el papel central de las formas fosforiladas de tau como marcadores diagnósticos ^{3,6}. Dado que estos marcadores circulan en el torrente sanguíneo en concentraciones en el orden de picogramos por mililitro (pg/mL), equivalentes a rangos femtomolares, el laboratorio clínico requiere el empleo de tecnologías de inmunoensayo ultrasensibles e inmunoensayometría de masas. ^{2,3}

En el ámbito de la patología amiloide (A), el marcador determinado es el cociente plasmático de los péptidos amiloide β de 42 y 40 aminoácidos (Aβ₄₂/Aβ₄₀). Fisiológicamente, el péptido Aβ₄₂ se agrega formando

placas seniles en el parénquima cerebral y, al quedar retenido en el sistema nervioso central, sus niveles circulantes en sangre descienden, por lo que la normalización mediante la división por Aβ₄₀ corrige la variabilidad interindividual en la síntesis amiloide. Para su análisis se utiliza la Espectrometría de Masas por Inmunoprecipitación (IP-MS), considerada un método de referencia de máxima exactitud ⁵. Por su parte, la patología tau (T) se evalúa mediante la cuantificación de proteínas tau hiperfosforiladas en residuos específicos, principalmente la isoforma p-tau₂₁₇ y, en menor medida, la p-tau₁₈₁. Este marcador refleja la hiperfosforilación proteica desencadenada como respuesta a la toxicidad del amiloide, proceso que culmina en la formación de ovillos neurofibrilares intracelulares. Al ser liberada activamente al plasma conforme avanza la enfermedad, su medición mediante inmunoensayos quimioluminiscentes o electroquimioluminiscentes (CLEIA/ECLIA) e inmunoensayos digitales de molécula única (Simoa) alcanza un rendimiento diagnóstico equivalente al análisis invasivo en LCR; p-tau₂₁₇ muestra el mejor desempeño (AUC ~0.90–0.95; sensibilidad y especificidad >80–90% según plataforma), superando a p-tau₁₈₁. ^{2,6}

En cuanto a la neurodegeneración y el daño axonal (N), el marcador de elección es la Cadena Ligera de Neurofilamento (NfL), cuya función biológica radica en la protección estructural de los axones neuronales. Tras la rotura o degeneración axonal, la NfL se libera al LCR y atraviesa la barrera hematoencefálica hacia la circulación sistémica, actuando como un indicador directo de la velocidad del daño neuronal, cuya concentración se determina mediante inmunoensayos digitales y automatizados multicanal con elevada reproducibilidad interlaboratorio ⁷. Complementariamente, en la subcategoría de astrogliosis y reactividad glial asociada a N, se determina la Proteína Ácida Fibrilar Glial (GFAP) como indicador específico

de activación astrocitaria. Los astrocitos incrementan la expresión de GFAP en respuesta al estrés oxidativo y a la neuroinflamación provocada por la acumulación temprana de amiloide, pudiendo medirse incrementos sutiles desde etapas preclínicas a través de plataformas de microfluidos e inmunoensayos digitales ultrasensibles.^{6,7}

Todo este abordaje denota relevancia terapéutica, puesto que la consolidación de terapias modificadoras de la enfermedad, como los anticuerpos monoclonales anti-amiloide, exige la confirmación biológica de la patología antes de iniciar el tratamiento^{3,6}. De este modo, los biomarcadores en sangre funcionan como un filtro de cribado masivo que permite reducir incluso en algunos escenarios >80%, la necesidad de escáneres PET o punciones lumbares⁶. No obstante, existen limitaciones analíticas e interpretativas; aunque el plasma EDTA constituye la matriz de referencia, la adaptación a suero requiere definir puntos de corte específicos para evitar sesgos diagnósticos. Asimismo, se ha descrito que en pacientes con insuficiencia renal crónica se presenta una depuración renal reducida de péptidos como p-tau o NfL, lo que puede elevar falsamente sus concentraciones séricas. También la edad, el IMC y la función renal influyen en los niveles basales, por lo que se recomiendan algoritmos ajustados y estandarización entre plataformas^{2,6}. Por ello, en la actualidad se trabaja activamente en la creación de estándares de referencia internacionales para homologar los resultados entre las distintas marcas comerciales.^{3,7}

En conclusión, sustituir la espera de los síntomas por la identificación de huellas biológicas tempranas marca un hito transformador en la medicina moderna y uno de los mayores triunfos de la bioquímica clínica contemporánea. Esta nueva vía diagnóstica, impulsada por la sinergia del panel de biomarcadores plasmáticos del marco A/T/(N),

ofrece una precisión analítica que no solo democratiza el acceso a la detección precoz, sino que abre la puerta a una intervención terapéutica oportuna antes de que el daño neuronal sea irreversible.^{3,6}

Referencias

1. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med.* 2018 Dec;284(6):643-663. <https://doi.org/10.1111/ijom.12816>
2. Rifai N, Horvath AR, Wittwer CT, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 6th ed. St. Louis: Elsevier; 2018.
3. Jack CR Jr, 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 Aug;20(8):5143-5169. <https://doi.org/10.1002/alz.13859>
4. Kobayashi G, Hirata K, Ono M, Kasuga K, Takado Y. The 2024 NIA-AA biological definition of Alzheimer's disease: linking biomarkers to clinical practice. *Front Dement.* 2026;5:1736297. <https://doi.org/10.3389/frdem.2026.1736297>
5. Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, Mawuenyega KG, Li Y, Gordon BA, et al. High-precision plasma β -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology.* 2019 Oct 22;93(17):e1647-e1659. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008081>
6. Hansson O, Blennow K, Zetterberg H, Dage J. Blood biomarkers for Alzheimer's disease in clinical practice and trials. *Nat Aging.* 2023 May;3(5):506-519. <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00403-3>
7. Valletta M, Briel N, Yuksekeli I, Barboore M, Coward A, De Houwer JFH, et al. Fluid biomarkers for neurodegenerative diseases: a comprehensive update. *Alzheimers Res Ther.* 2025;18(1):12. <https://doi.org/10.1186/s13195-025-01919-z>

Milagros Espinoza de Leal 

Instituto de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (IIMBUC).

email: mespinoza@uc.edu.ve