

# Diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer de Inicio Temprano Mediante el Uso de Biomarcadores en Líquido Cefalorraquídeo: Reporte de Caso

## *Diagnosis Of Early-Onset Alzheimer's Disease Using Cerebrospinal Fluid Biomarkers: A Case Report*

Kevin Roberto Pinto-Hernández,<sup>1</sup> Paola Madeleine Reina-Coral,<sup>2</sup> Daniela Rocio Di-Capua-Sacoto<sup>3</sup>

### Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa entre el 50% al 75% de los casos de demencia a nivel mundial. Se clasifica en dos tipos: de inicio tardío (EAIT), que es común en personas mayores de 65 años, y de inicio precoz (EAIP), que afecta al 5-10% de los individuos antes de los 65 años. Sus manifestaciones varían considerablemente, desde una presentación amnésica típica en la EAIT hasta formas atípicas como la afasia no fluente, alteraciones ejecutivas y visuoperceptivas en la EAIP, lo que dificulta el diagnóstico oportuno.

Actualmente, el modelo diagnóstico va más allá de lo convencional, proponiendo el uso de biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo como una nueva herramienta para la detección y manejo temprano.

En el caso que presentamos, es una paciente 57 años con EAIP, caracterizada por una historia de pérdida progresiva e insidiosa de la memoria durante 2 años, acompañada de afasia logopénica y alteraciones conductuales. En su historial familiar, la paciente tenía antecedentes de demencia en tres generaciones de la línea materna. Para confirmar el diagnóstico, se realizaron estudios complementarios como una resonancia magnética cerebral convencional con secuencias de perfusión y la medición de biomarcadores de proteína Tau y péptido Beta amiloide en el líquido cefalorraquídeo.

En este artículo se discuten el proceso diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer, con énfasis en el uso de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, Demencia por Alzheimer, péptidos beta-amiloide, proteínas de líquido cefalorraquídeo, diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer, biomarcadores en líquido cefalorraquídeo.

### Abstract

Alzheimer's disease (AD) represents between 50% and 75% of dementia cases worldwide. It is classified into two types: Late-onset (LOAD), which is common in individuals over 65 years old, and Early-onset (EOAD), which affects 5-10% of individuals before the age of 65. Its manifestations vary considerably, ranging from typical amnesic presentation in LOAD to atypical forms such as non-fluent aphasia, executive, and visuoperceptive alterations in EOAD, which makes timely diagnosis difficult.

Currently, the diagnostic model goes beyond conventional, proposing the use of biomarkers in cerebrospinal fluid for early detection and management.

In the case presented, we describe a 57-year-old woman with EOAD, characterized by a two-year history of progressive and insidious memory loss accompanied by logopenic aphasia and behavioral changes. In her family history, the patient had a history of dementia in three generations on the maternal side. To confirm the diagnosis, complementary studies were performed such as conventional brain magnetic resonance imaging with perfusion sequences and the measurement of Tau protein and Beta-amyloid peptide biomarkers in cerebrospinal fluid. These analyses confirmed the presence of early-onset Alzheimer's disease.

In this study, we discuss the diagnostic process of Alzheimer's disease, emphasizing in the use of biomarkers in cerebrospinal fluid.

**Keywords:** Alzheimer's disease, Early-onset, Alzheimer's Dementia, Amyloid beta-peptides, Cerebrospinal fluid proteins, Alzheimer's disease diagnosis, Cerebrospinal fluid, biomarkers.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 34, N° 1, 2025

<sup>1</sup>Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador.

<sup>2</sup>Universidad de las Américas, Quito, Ecuador.

<sup>3</sup>Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador.

Correspondencia:

Kevin Roberto Pinto-Hernández

Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

Av. Gran Colombia y Yaguachi, Quito-Ecuador. Correo postal:170136

Teléfono: +593 (979267998).

E-mail: [Kevinrph\\_96810@hotmail.com](mailto:Kevinrph_96810@hotmail.com)

## Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que constituye la primera causa de demencia del mundo abarcando cerca del 60% de los casos.<sup>1</sup> En el Ecuador no existen datos sobre la prevalencia de la EA, pero en 2013 la Alzheimer Disease International (ADI) realizó una aproximación en base a la prevalencia de los países de Latinoamérica estimando que 74.000 ecuatorianos padecían EA y al 2030 calcularon que afectaría a 166.000.<sup>2</sup>

La EA se puede clasificar por la edad de inicio, la sintomatología predominante y la etiología. En relación con la edad de inicio, la EAIT es la más frecuente y se presenta en mayores de 65 años, duplicando su incidencia cada 10 años tras los 60 años.<sup>3</sup> La EAIP representa el 5-6% de los casos y afecta a menores de 65 años; con una incidencia de 6.3 casos por cada 100.000 habitantes<sup>4</sup> y una prevalencia de 24.2 por cada 100.000 habitantes. Aunque la mayoría son casos esporádicos, el 1% tiene un componente hereditario.

La patología cardinal de la EA son las placas amiloides con acumulación extracelular de péptido B-amiloide y ovillos neurofibrilares (NFT) de proteína Tau, además de hilos de neuropilo, neuritas distróficas, astrogliosis y activación microglial; que causan neurodegeneración sináptica y neuronal, terminando en una atrofia macroscópica. La EA se puede heredar como un trastorno autosómico dominante con penetrancia casi completa en las mutaciones en el gen de la proteína preamiloide (APP) del cromosoma 21, la presenilina 1 (PSEN1) en el cromosoma 14 y la presenilina 2 (PSEN2), conllevan a una mayor generación y agregación del péptido B-amiloide. Las mutaciones en estos 3 genes representan del 5-10% de casos relacionados con la EA de inicio precoz.<sup>5</sup>

La EAIT se diferencia de la EAIP en su etiología, progresión y síntomas clínicos de presentación (Tabla 1). Es así que la presentación típica se caracteriza por tener un componente predominantemente amnésico, mientras que las presentaciones atípicas pueden tener un inicio precoz y tener variantes no amnésicas tales como la afasia no fluente, la afasia logopénica progresiva, las alteraciones visuoperceptiva y ejecutivas.<sup>5</sup>

El diagnóstico de la EA se basa en una evaluación clínica exhaustiva, incluyendo entrevistas con el paciente y un informante, un examen físico y cognitivo detallado y una valoración neuropsicológica. La Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) es una herramienta de tamizaje para detectar disfunciones ejecutivas y de lenguaje más sensible que el Mini-Examen del Estado Mental (MMSE). Las pruebas de laboratorio son insuficientes, por lo que el análisis de un hemograma completo, TSH y vitamina B12 se utilizan para descartar otras causas.

**Tabla 1.** Características clínicas y marcadores de EAIP VS EAIT. Adaptado de Flier et al. 2011.<sup>6</sup>

| Característica             | EAIP                                                                            | EAIT                                                 |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Edad de inicio de síntomas | <65 años                                                                        | >65 años                                             |
| Forma de presentación      | Atípica y típica                                                                | Típica                                               |
| Neuropsicología            | Amnesia, afasias, alteraciones visuoperceptivas y ejecutivas                    | Mayor afectación de la memoria                       |
| Etiología                  | Gran componente genético, puede ser autosómico dominante                        | Multifactorial y mutaciones esporádicas              |
| Progresión                 | Rápida                                                                          | Lenta                                                |
| Marcadores LCR             | Disminución Aβ42 y aumento Tau y P-Tau                                          | Disminución Aβ42 y aumento Tau y P-Tau               |
| RM estructural             | Atrofia cortical temporal, frontal o parietal, menos afectada zona de hipocampo | Atrofia cortical temporal y en hipocampo             |
| PET - FDG                  | Disminución de metabolismo en corteza posterior temporoparietal o frontal       | Disminución de metabolismo en lóbulo temporal medial |

La resonancia magnética volumétrica (RMN) está indicada en la evaluación del paciente con sospecha de EA, ya que nos sirve para el medir el volumen de la corteza y para descartar diagnósticos alternativos como enfermedad cerebrovascular, enfermedades estructurales o la demencia frontotemporal. El hallazgo más característico en la EA es la reducción del volumen del hipocampo o atrofia del lóbulo temporal medial que se relaciona con la EA típica.

Las imágenes cerebrales funcionales como la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) o tomografía por emisión de positrones con 18-F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) sirven para la detección temprana ya que pueden detectar alteraciones más pequeñas por la alteración del metabolismo de la glucosa; por ejemplo en la EAIP se evidencia un mayor hipometabolismo parietal que involucra las uniones temporoparietales y la corteza cingulada posterior en mientras que en la EAIT se presenta un hipometabolismo temporal bilateral.<sup>7</sup> Estas pueden ayudar en el diagnóstico diferencial, aunque no para determinar la gravedad de la demencia. Las imágenes PET-TAU pueden ser más útiles para rastrear la progresión de la enfermedad.

Adicionalmente se puede usar los biomarcadores del LCR que reflejan directamente los cambios bioquímicos y moleculares del parénquima cerebral y los cambios resultantes de las placas de amiloide y los NFT característicos de la EA, los biomarcadores específicos para la EA<sup>8</sup> son el resultado de degeneración axonal secundaria a las placas amiloides y NFT; como se puede observar la Tabla 2.

**Tabla 2.** Biomarcadores en Líquido Cefalorraquídeo en enfermedad de Alzheimer. Adaptado de Wattamwar P., Mathuranath P., 2010.<sup>8</sup>

| Biomarcador | Patogenia                                                                                                                                                                           | Resultado esperado en EA en el LCR |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| AB1-42      | Disminución secundaria a la retención y agregación de péptido AB al parénquima cerebral como placa amiloide                                                                         | Disminución                        |
| T-TAU       | Refleja la intensidad de daño neuro-axonal en el cerebro. También se eleva en: enfermedad cerebro vascular, trauma craneoencefálico y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob            | Aumento (no es específico para EA) |
| P-TAU       | Refleja el estado de fosforilación correlacionándose con la patología de NFT en la corteza y la tasa de atrofia del hipocampo. No se eleva en otras enfermedades neurodegenerativas | Aumento (específico para EA)       |

AB 40-42: Proteína Beta-Amiloide 40-42; T-tau: Proteína tau total; P-tau: Proteína tau fosforilada.

Los estudios han demostrado que los biomarcadores específicos en LCR, cuando se usan junto con exámenes de neuroimagen o solos, pueden diferenciar a los pacientes sanos de los enfermos, respaldar un caso de difícil diagnóstico como el de la EAIP e identificar casos de EA preclínica en pacientes con deterioro cognitivo leve. Sin embargo, las dificultades de accesibilidad y el costo del procedimiento aún limitan su uso en la práctica clínica.

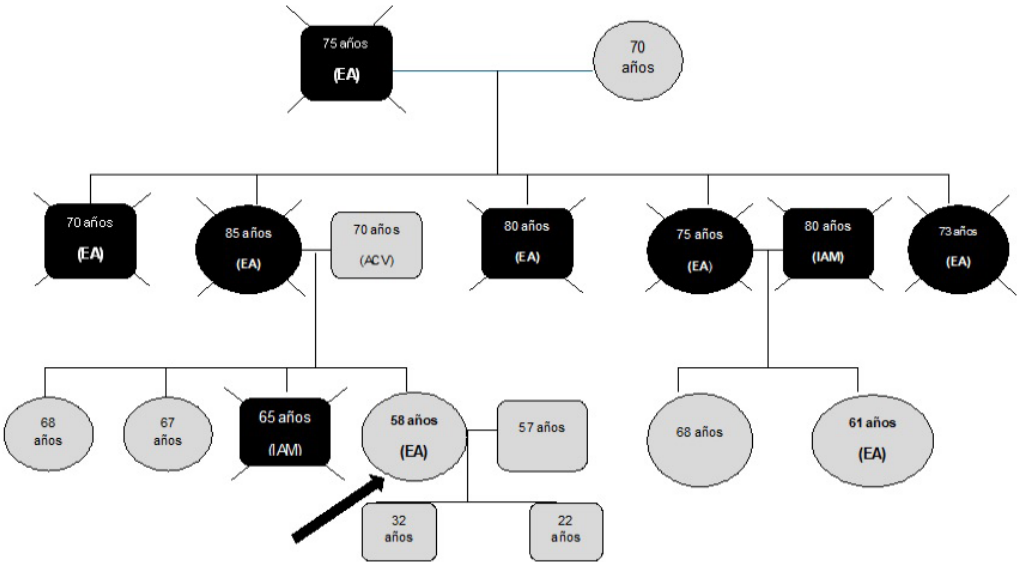
En esta presentación de caso describimos a una paciente con EAIP y los métodos que se utilizaron para llegar a su diagnóstico.

### Reporte de caso

Se trata de una paciente femenina de 58 años, casada, diestra, oriunda de Ambato - Ecuador, con 12 años de escolaridad, quién acudió a consulta por presentar pérdida progresiva e insidiosa de la memoria y alteraciones de otras funciones mentales superiores tales como cálculo, atención y lenguaje, con repercusión funcional de su autonomía desde hace 4 años; además de cambios del comportamiento desde hace 2 años. Su esposo, el principal informante refería que empezó olvidando tareas simples del hogar, repitiendo historias o realizando preguntas reiterativas, posteriormente perdía la secuencialidad de las conversaciones, completando las oraciones con un lenguaje vago y lento. Estas alteraciones cognitivas tuvieron un impacto funcional, dejó de manejar dinero o salir sola de casa porque se desorientaba fácilmente en lugares familiares; lo que ocasionaba temor y labilidad emocional. También presentaba dificultad en la denominación de objetos o interpretar la hora de un reloj.

Dentro de sus antecedentes personales presentaba diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial los cuales se encontraban controladas con tratamiento farmacológico. En sus antecedentes familiares se encontró un historial de demencia en las 2 líneas previas de consanguinidad de su linaje materno (Figura 1).

Al examen físico general no se observaron alteraciones y en el examen neurológico los pares craneales, el área motora, sensitiva, la coordinación y la marcha estuvieron normales. La paciente se encontraba parcialmente orientada en espacio y persona, con respuestas incorrectas en día, mes y año. En relación con la memoria, destaca



**Figura 1.** Árbol genealógico  
Árbol genealógico, el caso índice es el señalado con una flecha. EA: Enfermedad de Alzheimer, IAM: Infarto agudo de Miocardio, ECV: Enfermedad cerebro vascular.

una mayor alteración en la memoria a corto plazo tanto en las áreas de ejecución, fonológica y episódica.

Las pruebas de cribaje cognitivo que se utilizaron fueron el MMSE y el MoCa que arrojaron los resultados 18/30 y 10/30 respectivamente (Figura 2). De acuerdo con esto la paciente presentaba un deterioro cognitivo multidominio con alteración en la función ejecutiva, memoria, recuerdo diferido, lenguaje y abstracción.

En la valoración neuropsicológica, destaca una afasia logopénica, poco fluente con bloqueos del lenguaje y dificultad para evocar palabras, pero con una morfosintaxis y pronunciación conservadas. Juicio razonamiento y abstracción alterados en relación con la edad y nivel educativo.

A la repetición de números y oraciones presentaba dificultad a medida que iban aumentando la longitud y complejidad. En cuanto a la lectura comprensiva, presento errores en la regularización (leía literalmente) y no comprendía lo leído; en la comprensión auditiva no seguía ordenes de baja ni media complejidad.

Se realizaron exámenes paraclínicos de sangre como biometría, TSH y química sanguínea dentro de valores normales. Como prueba de imagen inicial se realizó una tomografía simple de cráneo (Figura 3).

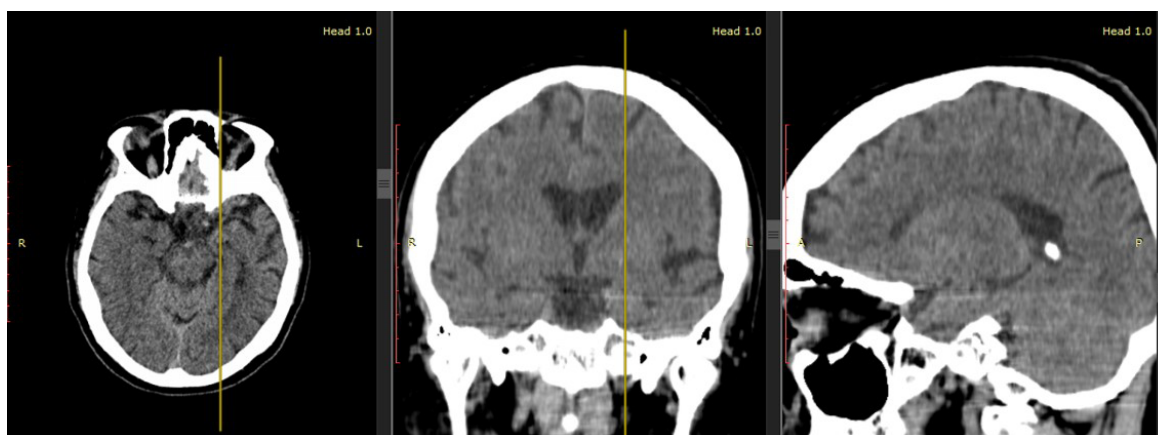
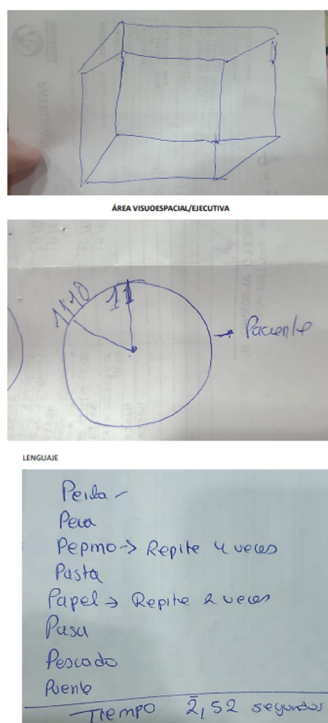
Posteriormente se completó el estudio con una resonancia magnética cerebral simple y con secuencias de perfusión en la que se encontró atrofia temporal mesial grado 2.

**MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)**  
(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE: MARTINEZ CASTRO MARIA ELENA  
Nivel de: BACHILLER Fecha de nacimiento: 17/11/1964  
Estudios: FECHIA: 12/09/2022  
Sexo: FEMENINO

|                                                                                                                                      |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>VISUOSPACIAL / EJECUTIVA</b><br>Copiar el cubo (3 puntos)<br>Dibujar un reloj (Once y diez) (3 puntos)<br>Puntos: [1] [0] [0] 3/5 |  |
| <b>IDENTIFICACIÓN</b><br>[1] [1] [1] 3/3                                                                                             |  |
| <b>MEMORIA</b><br>[1] [1] [1] 3/3                                                                                                    |  |
| <b>ATENCIÓN</b><br>[1] [1] [1] 3/3                                                                                                   |  |
| <b>LENGUAJE</b><br>[1] [1] [1] 3/3                                                                                                   |  |
| <b>ABSTRACCIÓN</b><br>[1] [1] [1] 3/3                                                                                                |  |
| <b>RECUERDO DIFERIDO</b><br>[1] [1] [1] 3/3                                                                                          |  |
| <b>ORIENTACIÓN</b><br>[1] [1] [1] 3/3                                                                                                |  |
| <b>TOTAL</b><br>[10] [10] [10] 30/30                                                                                                 |  |

© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004  
www.mocatest.org



**Figura 3.** Tomografía simple de cráneo (A) Imagen axial (B) Imagen con corte sagital (C) Imagen con corte coronal. Se puede evidenciar atrofia de surcos a nivel fronto-temporal e hidrocefalia ex vacuo.

En el estudio de perfusión se observó una discreta disminución del flujo sanguíneo en las circunvoluciones parietales con predominio izquierdo y en una menor medida a nivel temporal (Figura 4). Estos hallazgos son compatibles con una enfermedad neurodegenerativa.

Para completar la sospecha diagnóstica de EAIP se realizó un estudio de biomarcadores de proteína TAU Fosforilada (P-TAU), proteína Tau Total (TAU) y Beta Amiloide 1-42 en líquido cefalorraquídeo. Encontrándose una Beta Amiloide 1-42 de 392 pg/mL (referencia >600 pg/mL), TAU 830 pg/mL (referencia <385 pg/mL) y P-TAU 127 pg/mL (referencia <65 pg/mL); que nos da un Cociente P. B-amiloide 1-42/1-40: 0.05 (referencia >0.07), resultados compatibles con el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz.

### Discusión

Presentamos el caso clínico de una paciente con EAIP, donde describimos el proceso diagnóstico y uso de biomarcadores de LCR. Las manifestaciones clínicas iniciales de la paciente incluyeron una disminución progresiva e insidiosa de la memoria a una edad temprana, con repercusión funcional tanto en actividades básicas como avanzadas de la vida diaria, seguida de cambios conductuales como irritabilidad y labilidad emocional. Los estudios neuropsicológicos indican una alteración en múltiples dominios cognitivos, sobre todo a nivel de la memoria a corto plazo, atención, cálculo y lenguaje con afasia logopénica secundaria a la evolución de la enfermedad. La resonancia magnética muestra atrofia temporal grado 2 y disminución de flujo sanguíneo temporal y parietal izquierdo. Además, el estudio de LCR presenta niveles alterados de P-TAU, TAU y Beta Amiloide 1-42.

La afectación neuropsicológica de nuestra paciente nos orienta hacia una demencia de inicio temprano; un estudio realizado en 2019 por Arvanitakis menciona que

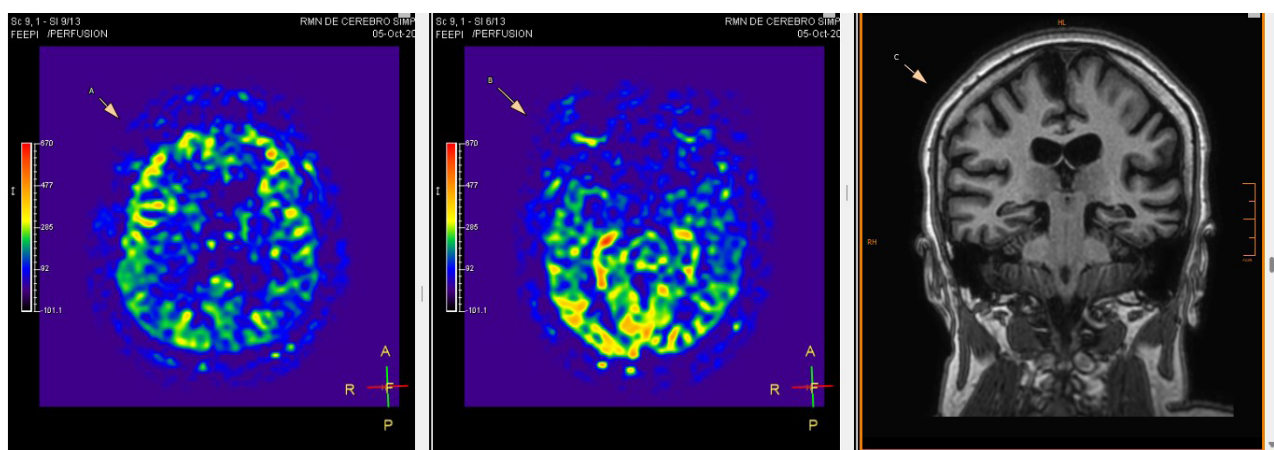
la EAIP es una de las causas más comunes de demencia neurodegenerativa de aparición temprana en relación con los otros tipos de demencias tales como enfermedad de cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal (DFT), demencia vascular, autoinmune, infecciosa o por drogas.<sup>9</sup>

Usualmente la diferenciación entre las diferentes enfermedades degenerativas sobre la base de las manifestaciones clínicas puede ser difícil; sobre todo porque existe solapamiento de los síntomas. En el caso de nuestra paciente presenta inicialmente afectación en la memoria, acompañada posteriormente de afasia logopénica, irritabilidad y cambios conductuales. Por esta clínica se la debe diferenciar de la DFT, la cual se caracteriza por iniciar con cambios prominentes en el comportamiento, afasia y posteriormente alteraciones en la memoria que pueden acompañarse de parkinsonismo.

Basarse en la clínica para establecer un diagnóstico es complicado y puede llegar a ser erróneo. En busca de una mejor orientación hacia su diagnóstico clínico se han implementado criterios diagnósticos como son los criterios del DSM-V, NIA-AA y los de Dubois.<sup>10</sup>

Actualmente existe una nueva clasificación que se enfoca en buscar signos de neurodegeneración a través de estudios funcionales de imagen y de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo y sangre. En esta nueva clasificación se incluyen tres variables, cada una de ellas se representada por una letra en donde: A representa la presencia de Beta Amiloide, N representa signos de neuroinflamación y T la proteína Tau. De forma resumida el requisito para catalogar a los pacientes con cambios patológicos de EA es la presencia de Beta Amiloide y por su contraparte la ausencia de este se relaciona con otras enfermedades neurodegenerativas.<sup>11</sup>

En el caso de nuestra paciente, se puede decir que cumple con todos los criterios de la clasificación. Con el criterio A al presentar niveles disminuidos de Aβ42 en



**Figura 4.** Resonancia magnética nuclear simple de cerebro con secuencia de perfusión.

(A) y (B) Imágenes axiales en estudio de perfusión, se evidencia disminución de flujo temporal. (C) Imagen con corte coronal. Se puede evidenciar atrofia temporal mesial.

LCR, cumple con el criterio T al presentar elevación de la proteína Tau en el LCR y con el criterio N al evidenciarse atrofia del lóbulo temporal-medial. Todos estos hallazgos confirman la EAIP.

Dentro del EAIP aproximadamente el 60% de los casos presentan múltiples familiares con EA, y el 13% se deben a una transmisión autosómica dominante presentando 3 o más generaciones afectadas en el árbol familiar.<sup>12</sup> La EA familiar se da por la mutación de tres posibles genes y dependiendo del gen afectado varía la edad de presentación de la enfermedad siendo del PSEN-1 45 años (42-48 años), del APP 47 años (43-51 años) y del PSEN-2 54 años (50-58 años).<sup>13</sup> En nuestro caso la paciente cumple con la afectación de 3 líneas genealógicas con demencia con una presentación precoz dentro del rango de edad esperado.

Si bien la EA ha aumentado su incidencia en los últimos años por el aumento de la expectativa de vida, en el Ecuador no existe una estadística clara sobre la prevalencia de EA y no existen estudios de EAIP en su población. La EA es una enfermedad que aún representa un reto para los clínicos en su diagnóstico. Esto tiene varias explicaciones desde la falta de acceso a servicios de salud y que las pruebas para su diagnóstico no son accesibles para la población en general. Nuestro estudio contribuiría a la identificación de un caso EAIP y ser la puerta para la identificación de un primer caso de EA autosómico dominante (familiar) en Ecuador.

### Conclusión

La EA es una enfermedad típicamente de diagnóstico clínico pero que puede llegar a requerir de exámenes complementarios en ciertos casos en los que el diagnóstico no es tan claro; como la EAIP y las variantes clínicas de la EA. En nuestro país muchos de estos casos no son catalogados inicialmente como una EA debido a su baja incidencia y si llegan a ser sospechados no se los puede confirmar debido a la dificultad para acceder a las pruebas de biomarcadores para EA en LCR ya que no se encuentran disponibles en el país.

En este caso tenemos una paciente con una EAIP de presentación típica. Sin embargo, debido al historial de presentación de demencia en su árbol familiar que ha afectado a 3 generaciones, sería importante investigar una posible EA monogénica o familiar, el cual se podría tratar del primer caso en Ecuador y el segundo en Latinoamérica.

### 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 Heal* [Internet]. 2022 Feb;7(2):e105–25. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8)
- Alzheimer's Disease International & Bupa. La demencia en América: El coste y la prevalencia del Alzheimer y otros tipos de demencia [Internet]. Informe ADI/Bupa: La demencia en América. 2013. Available from: <https://www.alzint.org/u/dementia-in-the-americas-SPANISH.pdf>
- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2013 Jan;9(1):63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>
- Renvoize E, Hanson M, Dale M. Prevalence and causes of young onset dementia in an English health district. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2011 Jan 14;26(1):106–7. Available from: <https://doi.org/10.1002/gps.2456>
- Tellechea P, Pujol N, Esteve-Belloch P, Echeveste B, García-Eulate MR, Arbizu J, et al. Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz y de inicio tardío: ¿son la misma entidad? *Neurología* [Internet]. 2018 May;33(4):244–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.08.002>
- van der Flier WM, Pijnenburg YAL, Fox NC, Scheltens P. Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE ε4 allele. *Lancet Neurol* [Internet]. 2011 Mar;10(3):280–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70306-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70306-9)
- Ballarín T, Iaccarino L, Magnani G, Ayakta N, Miller BL, Jagust WJ, et al. Neuropsychiatric subsyndromes and brain metabolic network dysfunctions in early onset Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2016 Dec 13;37(12):4234–47. Available from: <https://doi.org/10.1002/hbm.23305>
- Wattamwar P, Mathuranath P. An overview of biomarkers in Alzheimer's disease. *Ann Indian Acad Neurol* [Internet]. 2010;13(6):116. Available from: <https://doi.org/10.4103/0972-2327.74256>
- Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA* [Internet]. 2019 Oct 22;322(16):1589. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.4782>
- Barrera López FJ, López Beltrán EA, Baldivieso Hurtado N, Maple Álvarez VI, López-Moraila MA, Manuel Murillo-Bonilla LM, et al. Diagnóstico Actual de la Enfermedad de Alzheimer. *Rev Med Clínica* [Internet]. 2018;2(2):57–73. Available from: <https://doi.org/10.5281/zenodo.1287738>
- Janeiro MH, Ardanaz CG, Sola-Sevilla N, Dong J, Cortés-Erice M, Solas M, et al. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Adv Lab Med / Av en Med Lab* [Internet]. 2021 Mar 10;2(1):39–50. Available from: <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0109>
- Bekris LM, Yu C-E, Bird TD, Tsuang DW. Review Article: Genetics of Alzheimer Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* [Internet]. 2010 Dec 2;23(4):213–27. Available from: <https://doi.org/10.1177/0891988710383571>
- Ryman DC, Acosta-Baena N, Aisen PS, Bird T, Danek A, Fox NC, et al. Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease. *Neurology* [Internet]. 2014 Jul 15;83(3):253–60. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000596>