

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

EFICACIA DE LOS BIOMARCADORES SANGUÍNEOS EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ESPORÁDICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.

AUTORA:

Dolores Clara López Ros

TUTORES:

D. Francisco Ros Bernal

D. Javier Santos Burgos Muñoz



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD-CASTELLÓN DE LA PLANA

CURSO ACADÉMICO 2022-2023

ÍNDICE:

ABREVIATURAS.....	2
RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
EXTENDED SUMMARY.....	6
1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1. ANTECEDENTES.....	8
1.1.1. ETIOLOGÍA.....	8
1.1.2. ANATOMÍA PATOLÓGICA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA EA.....	9
1.1.3. CUADRO CLÍNICO.....	10
1.1.4. DIAGNÓSTICO.....	10
1.1.4.1. BIOMARCADORES.....	12
1.2. JUSTIFICACIÓN.....	14
1.3. OBJETIVOS.....	15
1.3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
2. METODOLOGÍA.....	16
2.1. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	16
2.2. FUENTES DE INFORMACIÓN.....	18
2.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	18
2.4. PROCESO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	19
2.5. EXTRACCIÓN Y LISTA DE DATOS.....	19
2.6. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SEGOS Y DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA DE LOS ESTUDIOS.....	20
2.7. ANÁLISIS CUANTITATIVO.....	21
3. RESULTADOS.....	22
3.1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	22
3.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS.....	24
3.3. ANÁLISIS DEL RIESGO DE SEGOS Y CALIDAD DE LA EVIDENCIA.....	44
4. DISCUSIÓN.....	48
4.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	51
4.2. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA FUTURA.....	53
5. CONCLUSIONES.....	54
6. BIBLIOGRAFÍA.....	55
7. ANEXOS.....	61

ABREVIATURAS

18F-FDG: 2-(18F)-Fluoro-2-desoxi-D-Glucosa

A β : Péptido β -amiloide

A β -40/A β ₁₋₄₀: Isoformas del péptido β -amiloide de 40 aminoácidos

A β -42/A β ₁₋₄₂: Isoformas del péptido β -amiloide de 42 aminoácidos

APOE4: Alelo épsilon 4 de la Apolipoproteína E

APP: Proteína Precursora de Amiloide

ATN: Amyloid Tau Neurodegeneration

BACE1: β -secretasa1

CS: Cognitivamente Sano

DCL: Deterioro Cognitivo Leve (**DCL**_{sta}: estable; **DCL**_{prog}: progresivo) (**aDCL**: deterioro cognitivo leve amnésico (**aDCL**_{sta}: estable; **aDCL**_{prog}: progresivo)

nDCL: deterioro cognitivo leve no amnésico)

EA: Enfermedad de Alzheimer

GFAP: Proteína Glial Fibrilar Ácida

IGHM: Región C de la cadena Mu de la Inmunoglobulina

IL-6: Interleukina 6

LCR: Líquido Ceforraquídeo

NfL: Neurofilamento de cadena Ligera

pDA: Probable Demencia de Alzheimer

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

P-tau181: Tau fosforilada en treonina 181

RM: Resonancia Magnética

sAXL: Receptor tirosina-quinasa de AXL

T: Proteína Tau

T-tau: Total tau

YKL-40: Proteína 1 similar a la quitinasa-3.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA), trastorno neurodegenerativo, y por tanto, progresivo e irreversible, es la forma más frecuente de demencia; síndrome altamente incapacitante. No obstante, esta es la última etapa de un *Continuum* neurodegenerativo. En este marco biológico, se emplean biomarcadores para establecer la definición de EA, ofreciendo la posibilidad de un diagnóstico precoz.

Objetivo: Evaluar la eficacia de los marcadores biológicos sanguíneos en el diagnóstico de la EA esporádica durante la fase de predemencia.

Metodología: Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en PubMed y Scopus que posteriormente fue cribada al aplicar los criterios de inclusión y exclusión. Los datos más relevantes fueron agrupados en una tabla resumen. Para evaluar la calidad de la evidencia se emplearon los niveles de evidencia del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* y para valorar el riesgo de sesgos la Newcastle-Ottawa Scale y el QUADAS-2.

Resultados: Se evaluaron 11 estudios publicados en los últimos 10 años, reuniendo un total de 6.555 participantes. Se evidenció la asociación de los biomarcadores plasmáticos afamina, IGHM, BACE1, cociente $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$, p-tau181, GFAP, NFL, sAXL, IL-6 e YKL-40 con diferentes características de la EA. Asimismo, la mayoría mostró potencial tanto en el diagnóstico precoz de la EA como en la predicción de progresión a demencia por EA.

Conclusión: El cociente $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$, p-tau181 y NFL son los biomarcadores plasmáticos que han exhibido mayor potencial para ser aplicados en la práctica clínica y detectar a pacientes con EA esporádica en la etapa prodrómica.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, biomarcadores sanguíneos, plasma.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a progressive and irreversible brain disorder and the most frequent form of dementia, a highly disabling syndrome. However, this is the last stage of a neurodegenerative *Continuum*. Within this biological framework, biomarkers are used to establish the definition of AD, offering the possibility of an early diagnosis.

Objective: To assess the efficacy of blood biomarkers in the diagnosis of sporadic AD during the prodementia phase.

Methods: A systematic bibliographic search was carried out in PubMed and Scopus. Afterwards, it was subsequently screened by applying inclusion and exclusion criteria. The most relevant data was grouped in a summary table. The evidence levels of the *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* were used to assess the quality of the evidence and the Newcastle-Ottawa Scale and the QUADAS-2 to assess the risk of bias.

Results: 11 studies published in the last 10 years were evaluated, collecting a total of 6.555 participants. Plasma biomarkers of amyloid, IGHM, BACE1, ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$, p-tau181, GFAP, NFL, sAXL, IL-6 and YKL-40 revealed to be associated with different AD features. Likewise, the majority showed potential both in early diagnosis of AD and in the prediction of progression to dementia due to AD.

Conclusions: $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ ratio, p-tau181 and NFL are the plasma biomarkers that have shown the greatest potential to be applied in clinical practice and to detect patients with sporadic AD in the prodromal stage.

Keywords: Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, blood biomarkers, plasma.

EXTENDED SUMMARY

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia worldwide. Neuropathologically characterized by amyloid beta ($A\beta$) and tau (τ), the major components of senile plaques and neurofibrillary tangles, respectively, it is rapidly becoming one of the most costly, lethal and onerous diseases of the 21st century.

It has been shown that Alzheimer's dementia is the last broad phase of a continuous neurodegenerative process that is thought to begin several years before symptoms onset. The progression of AD from unnoticeable brain changes in affected individuals to brain changes leading to memory problems and eventual physical disability is known as Alzheimer's disease *Continuum*. Meaning that there is a substantial window of time in which we can intervene in the course of the disease.

Therefore, it seems sensible to carry out a systematic review that collects evidence of potential blood-based biomarkers, affordable and non-invasive tools, to assess whether these biological biomarkers can detect AD prior to the dementia stage, a syndrome that entails the complete loss of autonomy of the patient with AD.

Objectives: To assess the efficacy of blood biomarkers in the diagnosis of sporadic AD during the predementia phase.

As secondary objectives, the following will be pursued: (i) to estimate the possible application of these biomarkers for AD prognostic purposes, (ii) to make an approximation to whether these biological markers can lead to the generation of new treatments and (iii) to evaluate whether the early establishment of these treatments could modify the natural history of AD.

Methods: A bibliographic research was carried out through two databases: PubMed and Scopus. For this, the following search terms were used: (((diagnosis [MeSH Terms] OR diagnosis [Title/Abstract]) AND (blood [MeSH Terms] OR blood [Title/Abstract])) AND (biomarker*[MeSH Terms] OR biomarker*[Title/Abstract])) AND (alzheimer disease [MeSH Terms] OR alzheimer disease [Title/Abstract]). After carrying out the research, the articles

were narrowed down based on title/abstract, duplicities and, finally, inclusion and exclusion criteria. A total of 11 articles were included in this systematic review: 10 cohort analytical observational studies and a preliminary diagnostic validation study.

A descriptive analysis was later performed and eleven summary tables were developed to synthesize key information from each research: title/author/year, epidemiological design, sample size, biomarker, adjustment by confusing factors, results and conclusion.

The evidence levels and grades of recommendation of the *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* were used to assess the quality of the evidence. Moreover, the Newcastle-Ottawa Scale for cohort studies and the Quality Assessment Tool for Diagnostic Accuracy Studies were used to assess the risk of bias.

Results: Among the 11 studies reviewed, it has been shown the potential diagnostic accuracy of blood-based biomarkers. Afamine, IGHM, BACE1, ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$, p-tau181, GFAP, NFL, sAXL, IL-6 and YKL-40 revealed to be associated with different *specific* AD features such as cognitive decline or neuropathological AD hallmarks: $A\beta$, τ , synaptic and neuronal loss. Specifically, afamine, IGHM, BACE1, ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$, p-tau181, GFAP and NFL showed potential both in early diagnosis of AD and in the prediction of progression to dementia due to AD.

Conclusions: $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ ratio, p-tau181 and NFL are the plasma biomarkers that have shown the greatest potential to be applied in clinical practice and to detect patients with sporadic AD in the prodromal stage. Nonetheless, it was not possible to assess whether these biomarkers would lead to the development of disease-modifying therapies.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ANTECEDENTES

La principal causa atribuible a la demencia, síndrome neurodegenerativo y por tanto, gradual e incurable, es la enfermedad de Alzheimer (EA). Considerada como la principal responsable del referido deterioro cognitivo en individuos mayores de 65 años, está convirtiéndose vertiginosamente en una de las enfermedades más costosas, letales y onerosas del siglo XXI (1, 2).

Como consecuencia de la creciente longevidad de la población, se prevé que la prevalencia de la EA se habrá duplicado en Europa y triplicado a nivel mundial para 2050. Asimismo, esta estimación es 3 veces mayor si se tienen en cuenta criterios biológicos (biomarcadores) para establecer la definición de EA, en vez de emplear los clásicos criterios clínicos (2).

La mayoría de las investigaciones en la actualidad se centran en comprender la fisiopatología subyacente a la EA con el objetivo de poder desarrollar estrategias terapéuticas que, aplicadas en estadios tempranos de su evolución, sean capaces de modificar o incluso detener el curso de la EA (3).

1.1.1. ETIOLOGÍA

El principal factor de riesgo asociado al desarrollo de la EA es el envejecimiento. No obstante, la EA no es un proceso natural propio del anciano, sino que la genética, la historia familiar y el sexo femenino juegan, a su vez, un papel fundamental en su aparición (2, 4).

Dentro de los factores genéticos predisponentes, poseer el alelo épsilon 4 de la apolipoproteína E (*APOE4*) es el principal factor de susceptibilidad genética involucrado en el desarrollo de la EA esporádica (pacientes con 65 o más años), principal forma de presentación. En contraste, se destacan tres mutaciones con elevada penetrancia y herencia autosómica dominante, presentes en menos del 1% de las formas familiares (pacientes menores de 65 años): la proteína precursora de amiloide (APP) y las presenilinas 1 y 2 (PSEN1 y 2), todas proteínas transmembranas (5, 6).

En el desarrollo de la EA esporádica intervienen asimismo factores de riesgo ambiental y por ende, modificables, como son los relacionados con el estilo de

vida (hipertensión arterial, tabaco, diabetes y dislipemia como factores de riesgo cardiovascular (FCRV) entre otros o con la escasa actividad social y el bajo nivel educativo. Estudios clínico-patológicos de base poblacional han demostrado que los FRCV *per se*, incrementan el riesgo de desarrollar EA (7).

1.1.2. ANATOMÍA PATOLÓGICA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA EA

El término EA alude a un deterioro cognitivo con comienzo y progresión peculiares, caracterizado patológicamente por dos lesiones elementales cerebrales: la acumulación *extracelular* de péptidos β -amiloide ($A\beta$) (*placas*), destacando $A\beta$ -40 y especialmente $A\beta$ -42 (isoformas de 40 y 42 aminoácidos, respectivamente), junto a la sobreactivación concomitante del sistema inmune (microgliosis) y la acumulación *intracelular* de proteína Tau (τ) hiperfosforilada (*ovillos neurofibrilares*). La atrofia macroscópica resultado de la muerte neuronal y daño al tejido cerebral circundante, suele ser de predominio temporal y en las áreas asociativas frontales y parietales (8, 9).

El $A\beta$ es un péptido sintetizado a partir de sucesivas escisiones de la APP por β y γ secretasas (*vía amiloidogénica*). Esta proteína transmembrana presenta funciones neuroprotectoras y neurotróficas promoviendo la formación de sinapsis y la migración neuronal (10). Por otro lado, la proteína τ , en función de su grado de fosforilación, estabiliza los microtúbulos de axones y dendritas y facilita el transporte axoplásmico (10, 11).

La fisiopatología subyacente se encuentra actualmente sujeta a controversia. Durante los últimos 25 años, ha prevalecido la “hipótesis de la cascada amiloide”: cambios en el procesamiento del $A\beta$ (*vía amiloidogénica*) y su posterior acumulación extracelular (*placas*), causarían neurotoxicidad e inducción de la agregación de la proteína τ anormalmente fosforilada, con la consiguiente neurodegeneración. En contraste, últimamente se ha propuesto que la acumulación de APP o de su segmento C-terminal tendría un impacto más relevante que la propia acumulación de $A\beta$ en el desarrollo de la EA, y que la neuroinflamación concomitante intervendría en el avance de la EA a través de la patología τ : factor principal que subyace al desarrollo y progresión de la EA (11). A su vez, a pesar de que por lo general se consideren la patología $A\beta$ y τ como

eventos independientes, reciente evidencia ha demostrado que determinadas variantes de τ establecen sinergias con $A\beta$ en diferentes grados (12).

1.1.3. CUADRO CLÍNICO

La EA, trastorno crónico y progresivo, condiciona el detrimento paulatino de dos o más funciones corticales superiores: la memoria, el lenguaje, la función ejecutiva y visoespacial, la personalidad y el comportamiento. Así, en función de las alteraciones cognitivas, esta se clasifica en: asintomática (preclínica), deterioro cognitivo leve o ligero (DCL) y demencia (leve, moderada y grave/severa) (13).

El síntoma cognitivo prácticamente constante en la EA así como típico de su inicio es la amnesia episódica de tipo hipocámpico con memoria a largo plazo incólume hasta estadios avanzados de la enfermedad (8).

Conforme la EA evoluciona, van apareciendo gradualmente otros déficits cognitivos como la desorientación, la afasia, la apraxia y la agnosia así como alteraciones en las funciones intelectivas ampliamente desarrolladas como son la capacidad de abstracción, previsión y planificación. A su vez, más del 90% de los pacientes desarrollan alteraciones neuropsiquiátricas, como son la apatía y la depresión en etapas precoces mientras que la agitación, la agresividad, la desinhibición, la ansiedad y la psicosis se manifiestan en estadios intermedios y finales (8, 14).

La demencia aflora cuando el deterioro cognitivo es lo suficientemente notable como para interferir en la capacidad de un individuo de funcionar independientemente en la vida diaria conduciendo a la pérdida completa de autonomía del paciente con EA (15).

1.1.4. DIAGNÓSTICO DE LA EA

El diagnóstico definitivo de la EA requiere confirmación histopatológica en autopsia de las lesiones asociadas ($A\beta$, τ , pérdida sináptica y neuronal). Por ello, en la práctica clínica, el diagnóstico de la EA es una *probabilidad* basada principalmente en criterios clínicos consensuados y en parámetros adicionales evaluados a partir de pruebas de imagen estructural y funcional del cerebro, análisis de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR) así como análisis de

sangre para descartar trastornos reversibles que simulen cuadros demenciales (8, 16).

Al demostrarse que las lesiones neuropatológicas elementales comienzan incluso décadas antes del desarrollo de los síntomas asociados a la EA, se decidió incorporar en 2011 los biomarcadores a los criterios diagnósticos de la EA. Estos se englobaron bajo la clasificación *amyloid* (péptido β -amiloide 42) *tau* (tau fosforilada en treonina 181) *neurodegeneration* (total-tau) (ATN) (2,16).

Con ello, se dotó de un enfoque biológico a la EA permitiendo definir así el *Continuum de la EA* desde una fase asintomática con positividad para biomarcadores patológicos, tanto en LCR como en imagen cerebral, que traducen depósitos de $A\beta$ y τ (etapa preclínica) pasando por un DCL sin apenas pérdida funcional (etapa prodrómica) hasta, finalmente, la demencia (leve, moderada, grave), con deterioro de la autonomía del paciente con EA y por ende, con completa dependencia de sus cuidadores (13).

Así, este nuevo marco biológico que define la EA permite conceptualizar una progresiva secuencia de alteraciones tanto bioquímicas como neurofisiológicas y neuroanatómicas medibles que pueden detectarse años antes de que se produzca un deterioro clínicamente perceptible en la cognición, el comportamiento y la función del paciente con EA (1, 2).

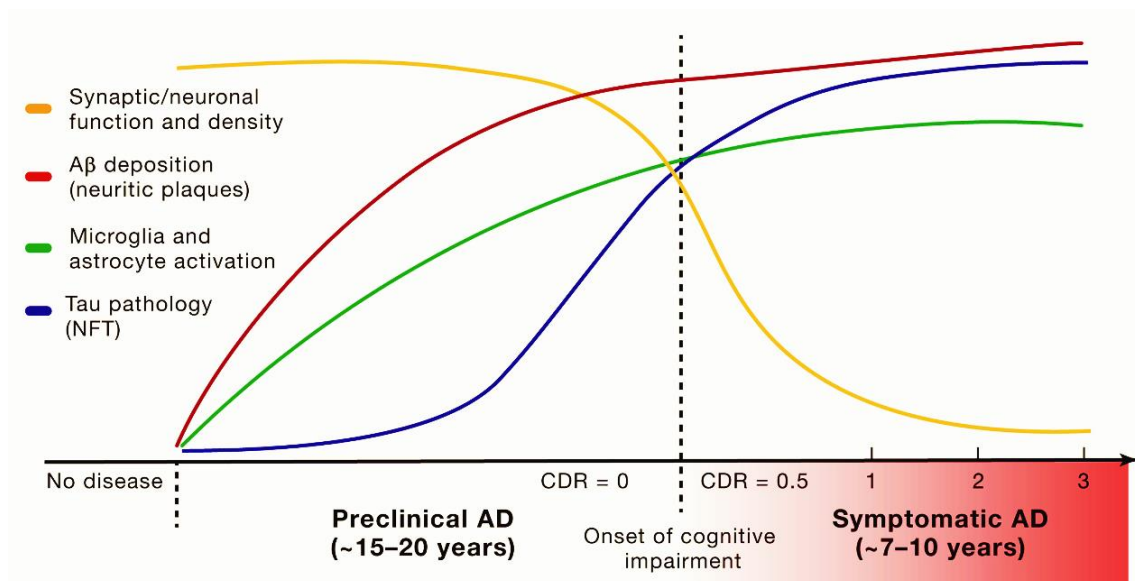


Figura 1. Principales eventos fisiopatológicos de la EA relacionados con el curso clínico (17).

1.1.4.1. BIOMARCADORES DE LA EA

Un biomarcador es un parámetro fisiológico, bioquímico o anatómico, objetivable y cuantificable, empleado para predecir el riesgo de desarrollar una determinada enfermedad; en el diagnóstico; evaluación de la progresión y del pronóstico de la misma, así como para monitorizar la respuesta a un tratamiento concreto o como diana del mismo (17, 18, 19).

Los niveles del péptido β -amiloide 42 ($A\beta_{42}$), la proteína tau fosforilada en treonina 181 (p-tau181) y total-tau (t-tau) son los *clásicos* biomarcadores detectados en LCR, ampliamente empleados como apoyo diagnóstico de la EA (3). La alteración en dichos parámetros biológicos indica enfermedad cerebral compatible con EA y su detección, tanto en individuos cognitivamente sanos (CS) como en aquellos con DCL, podría predecir la progresión en el *Continuum* de la EA (3). A su vez, pruebas de imagen neurofuncional que muestran la actividad metabólica reducida en la EA de dicho tejido noble como el PET 2-(18F)-Fluoro-2-desoxi-D-Glucosa (18F-FDG) o que permiten la identificación de depósitos proteicos como el amiloide-PET ($A\beta$ -PET) y el tau-PET (τ -PET) también son utilizados actualmente como biomarcadores de neuroimagen de la EA (18, 20).

En condiciones fisiológicas, el péptido $A\beta_{42}$ es movilizado al LCR y a la sangre desde el tejido intersticial cerebral. No obstante, como consecuencia de la agregación y depósito de $A\beta$ en la EA, sus niveles se reducen un 50% frente a controles sanos. Así, una reducción de $A\beta_{42}$ en LCR refleja la presencia de placas de $A\beta$ en el parénquima cerebral. Un bajo cociente $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, permite aumentar la sensibilidad diagnóstica del análisis de péptidos $A\beta$ en LCR y concuerda prácticamente al 100% con los depósitos de $A\beta$ detectados por PET (21).

Alternativamente, se ha propuesto que el aumento de los niveles de t-tau y p-tau (p-tau181, p-tau217 y p-tau231) en LCR son consecuencia del incremento en la fosforilación y secreción de dicha proteína por parte de las neuronas, en respuesta a la exposición de los agregados de $A\beta$ (22).

Aparte de los biomarcadores más comúnmente establecidos: $A\beta_{42}$; T-tau y P-tau, y cuyo análisis en LCR, es considerado el *gold estándar* para el diagnóstico

de la EA, es necesaria la identificación y desarrollo de biomarcadores que reflejen, más que la neuropatología de la EA, procesos generales como la neuroinflamación concomitante y la neurodegeneración, con el objetivo de aumentar la precisión diagnóstica de los biomarcadores y potenciar su uso como predictores de desarrollo y progresión de la EA (23).

El desarrollo de biomarcadores *in vivo* ha desplazado el diagnóstico de la EA desde la fase de demencia hasta la etapa prodrómica y ha introducido la posibilidad del diagnóstico de la EA preclínica (25). En este marco, el LCR sigue siendo el fluido biológico más fiable para la detección de biomarcadores asociados a trastornos del sistema nervioso central, permitiendo contribuir a esclarecer los procesos moleculares tan complejos que subyacen a la neurodegeneración en la EA (25). Su proximidad con el parénquima cerebral y su estrecha relación metabólica (contiene proteínas directamente expulsadas desde el espacio extracelular cerebral) le otorgan una gran ventaja frente a la detección de biomarcadores en sangre (23). No obstante, la obtención de LCR requiere de una punción lumbar y por tanto de una prueba invasiva (23). Otras limitaciones son: aceptación limitada por la población, lo que a su vez imposibilita recoger muestras de dicho fluido en grandes poblaciones para su análisis en ensayos clínicos y futura implementación como cribado; acceso restringido en algunos países o falta de educación acerca de la seguridad de la punción lumbar, fuertemente respaldada por numerosos metaanálisis. Algunas de estos inconvenientes han impulsado el desarrollo y validación de biomarcadores tanto diagnósticos como pronósticos en sangre (24).

El desarrollo de una amplia gama de biomarcadores específicos de la EA, que reflejen diversos procesos fisiopatológicos subyacentes de la misma, resulta prometedor para el establecimiento de terapias modificadoras de la EA y para dotarla de un enfoque médico más personalizado. Pronto podrían convertirse en herramientas esenciales para el estadiaje y control de la progresión de la EA así como para mejorar la categorización de la EA y documentar el efecto de posibles tratamientos dirigidos frente a ellos, objetivos respaldados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA) y por el Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (23).

Por consiguiente, invertir en el desarrollo de biomarcadores no invasivos; reproducibles; fiables; económicos y sencillos de medir, así como fáciles de implementar tanto en las poblaciones grandes de ensayos clínicos como, en consecuencia, en la práctica clínica habitual es una necesidad creciente para poder hacer frente a la gran pandemia que supone la EA en el siglo XXI (23, 26).

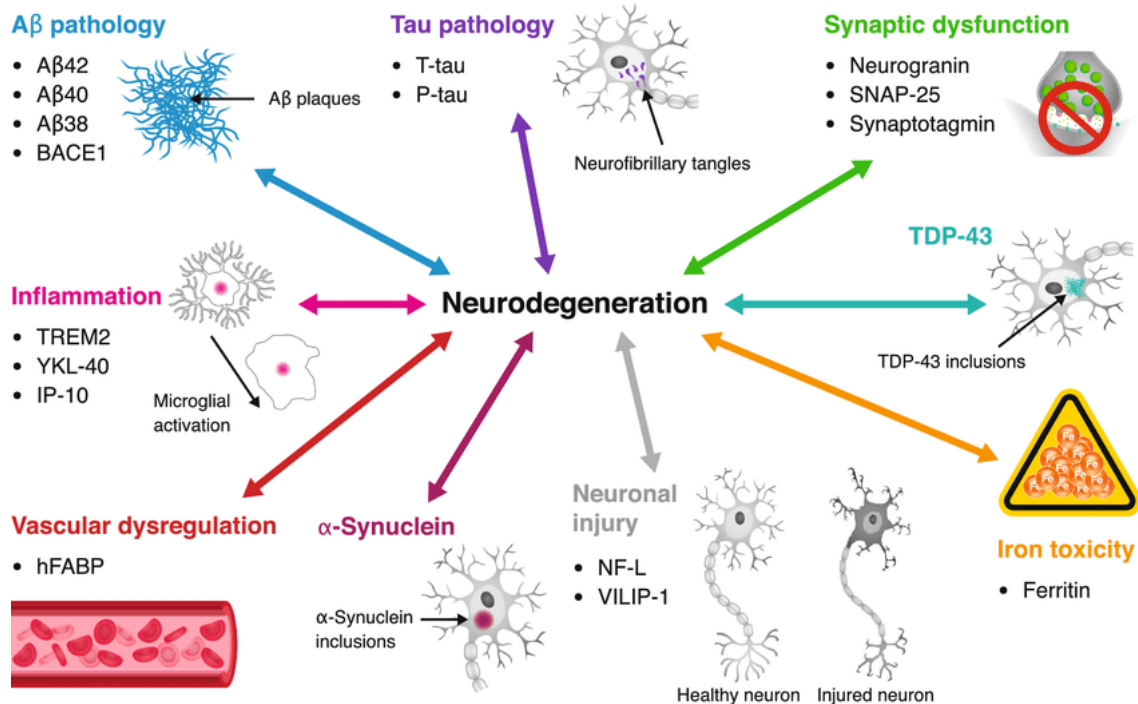


Figura 2. Mecanismos patológicos de la EA y biomarcadores asociados.

Las flechas reflejan relaciones hipotéticas entre mecanismos patogénicos y la neurodegeneración propia de la EA (24).

1.2. JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN

La EA, principal representante de la neurodegeneración progresiva atribuible a la demencia, es un problema creciente de salud mundial en aumento, con grandes e importantes implicaciones sociales, psicológicas y económicas para los individuos en particular y para la sociedad en general.

Caracterizándose neuropatológicamente por la formación de placas de péptidos Aβ y ovillos neurofibrilares de proteína τ décadas antes de las manifestaciones clínicas resultantes de la misma, abre las puertas al diagnóstico precoz basado en biomarcadores y al empleo de terapias de prevención secundaria en los estadios iniciales de la EA.

Actualmente, la historia clínica del paciente con sospecha de EA se apoya en pruebas complementarias invasivas y no suficientemente rentables para el diagnóstico de la EA. En este sentido, si pudiésemos diseñar un panel de marcadores biológicos en sangre, que tradujesen el inicio del proceso neurodegenerativo y consiguiente deterioro cognitivo propio de la EA, no solo aumentaríamos la sensibilidad y especificidad diagnóstica de la EA; en especial en su etapa preclínica, sino que podríamos procurar el desarrollo de nuevas terapias encaminadas a retrasar su desarrollo y cambiar la calidad de vida de un gran sector de la población; no solo la de los pacientes sino también la de sus familiares y/o cuidadores.

En la actual revisión, pretendemos analizar la evidencia disponible respecto a potenciales biomarcadores de la EA, cuyo análisis en sangre en pacientes con DCL, permita su aplicación en programas de cribado no invasivos y de escaso coste de la EA de forma global. Asimismo, pretendemos determinar si, aparte de su probable capacidad como herramientas de diagnóstico precoz en la etapa prodrómica de la EA, también podrían desencadenar el desarrollo de terapias dirigidas frente a dichas moléculas y, en última instancia, modificar la historia natural de la forma de demencia, síndrome incapacitante, más prevalente a escala mundial.

1.3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo de fin de grado será analizar, mediante una revisión sistemática de la bibliografía, la eficacia de los marcadores biológicos en sangre que nos permiten diagnosticar la EA esporádica en fase de predemencia.

Como objetivos secundarios, perseguiremos (i) estimar la posible aplicación de dichos biomarcadores con fines pronósticos de la EA; (ii) realizar una aproximación a si estos marcadores biológicos pueden suscitar la generación de nuevos tratamientos y (iii) valorar si la instauración precoz de dichos tratamientos podría modificar la historia natural de la EA.

1.3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Para concretar la finalidad de la presente revisión, planteamos los siguientes objetivos específicos:

- Analizar qué biomarcadores plasmáticos y/o séricos han demostrado tener potencial para ser aplicados en la práctica clínica y detectar a pacientes con 65 o más años de edad con DCL por EA esporádica (EA prodrómica).
- Evaluar si los biomarcadores en sangre podrían predecir el desarrollo de DA esporádica en pacientes con DCL por EA prodrómica
- Determinar si la detección de la EA esporádica a través de biomarcadores sanguíneos podría guiar hacia la generación de terapias modificadoras de la enfermedad.
- Valorar si dichas terapias podrían usarse con resultados clínicamente significativos en la etapa prodrómica de la EA esporádica.

2. METODOLOGÍA

Con la finalidad de cumplir con los objetivos establecidos en el presente estudio, hemos elaborado una revisión sistemática de la evidencia científica sobre la eficacia de los biomarcadores sanguíneos para el diagnóstico de la EA en fase prodrómica, tomando como referencia las recomendaciones señaladas en la guía PRISMA de 2020 (**ANEXO 1**).

2.1. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Previa búsqueda bibliográfica, con el objetivo de escoger los artículos más adecuados para la presente revisión, establecimos una serie de premisas de inclusión y exclusión que debían cumplir todos los artículos seleccionados.

Criterios de inclusión:

- Intervención a estudio: diagnóstico precoz de la EA basado en la medición de biomarcadores en sangre (plasma y/o suero) utilizando métodos cuantitativos para determinar la concentración de los mismos (ELISA, SiMoA, IMR...).

- Estudios que comparen resultados entre sujetos CS, pacientes con diagnóstico clínico de DCL y pacientes con diagnóstico clínico de probable demencia de Alzheimer (pDA).
- Estudios realizados en humanos con una media de 65 o más años.
- Idioma de publicación: español, inglés o francés.
- Diseño de estudios epidemiológicos: revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, metaanálisis, estudios longitudinales y estudios de validación diagnóstica.

Criterios de exclusión:

- Estudios que comparen biomarcadores por razones de nacionalidad, raza o sexo.
- Estudios realizados en animales y/o modelos celulares.
- Estudios que empleen células sanguíneas (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) así como fracciones celulares en sangre (vesículas extracelulares) para la determinación de biomarcadores.
- Estudios que incluyan exclusivamente pacientes con genotipo *APOE4* conocido.
- Pacientes con factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, tabaco, diabetes y dislipemia).
- Pacientes con consumo excesivo de alcohol.
- Pacientes que hayan sufrido accidentes cerebrovasculares (isquémicos y hemorrágicos).
- Pacientes con enfermedades autoinmunes y/o autoinflamatorias.
- Pacientes con enfermedades infecciosas.
- Pacientes con cáncer.
- Pacientes con enfermedades neurológicas diferentes a la EA.
- Pacientes con trastornos neuropsiquiátricos mayores (trastorno bipolar, esquizofrenia, trastorno depresivo mayor...).
- Pacientes con síndrome de Down.
- Pacientes con Enfermedad de Alzheimer Familiar.

2.2. FUENTES DE INFORMACIÓN

Efectuamos la búsqueda de artículos relevantes acorde a la revisión sistemática planteada con la ayuda de diferentes fuentes, tanto de acceso libre como privado, esta última, a través de la licencia de la Universitat Jaume I.

Con el objetivo de garantizar el análisis de la mayor cantidad y calidad de información disponible realizamos la búsqueda principal a través de PubMed, por ser el sistema de búsqueda de información de Ciencias de Salud más utilizado en el mundo y donde residen, por ende, la mayor parte de los artículos publicados en las revistas científicas de alto impacto. No obstante, se ha empleado asimismo la base de datos Scopus para asegurar un número adecuado de artículos que permitiera obtener conclusiones significativas.

2.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La actual revisión se basa en la exhaustiva búsqueda de artículos que han sido publicados en las bases de datos anteriormente citadas.

La metodología sistemática empleada para la búsqueda de artículos en PubMed consistió en establecer “Diagnosis”, “Blood”, “Biomarker” y “Alzheimer disease” como términos MeSH. A continuación, se utilizó la opción *Advanced* para combinarlos con los términos **“Title/Abstract”: (((diagnosis [MeSH Terms] OR diagnosis [Title/Abstract]) AND (blood [MeSH Terms] OR blood [Title/Abstract])) AND (biomarker*[MeSH Terms] OR biomarker*[Title/Abstract])) AND (alzheimer disease [MeSH Terms] OR alzheimer disease [Title/Abstract]).**

Así, para obtener estudios que se ajustaran a los objetivos de la presente revisión empleamos los operadores booleanos “OR” y “AND”. A través del conector “OR” pretendemos recuperar referencias que incluyan cualquiera de los términos establecidos o bien los dos a la vez. Por otro lado, empleando el conector “AND” pretendemos obtener artículos que contengan ambas palabras clave. Además, truncamos el término “biomarker*” para recuperar todos los términos que poseen la misma raíz. Siguiendo esta estrategia, se obtuvieron 1.367 resultados.

Posteriormente, se empleó la base de datos Scopus (a través de la licencia de la Universitat Jaume I): **(TITLE-ABS-KEY (diagnosis) AND TITLE-ABS-**

KEY (blood) AND TITLE-ABS-KEY (biomarker*) AND TITLE-ABS-KEY (alzheimer AND disease)). Se obtuvieron 2.221 resultados.

2.4. PROCESO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Una vez realizada la búsqueda en las diferentes bases de datos, el proceso de selección de estudios ha consistido en la aplicación de una serie de criterios de inclusión y exclusión que más se ajustaran al objeto de estudio.

Una vez obtenidos los artículos que cumplían los criterios de elegibilidad anteriormente mencionados, realizamos una lectura crítica exhaustiva de cada artículo, y finalmente seleccionamos los artículos que mejor se pudieran adecuar a nuestro objetivo.

2.5. EXTRACCIÓN Y LISTA DE DATOS

A continuación, en la **Tabla 1** se muestran los ítems que hemos empleado para la extracción de los datos más relevantes de cada uno de los estudios seleccionados y que se incluirán en la **Tabla 2** situada en el apartado “**3.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS**”.

Tabla 1.

Ítems de cada estudio seleccionado para la revisión.

Título, autor y año de publicación	Título, autor principal y año de publicación del estudio.
Tipo o diseño del estudio	Diseño epidemiológico del estudio.
Objetivo u objetivos del estudio	Principales preguntas de investigación de cada estudio.
Descripción de la muestra	Información sobre el tamaño muestral, calidad de capacidad cognitiva (CS/DCL/pDA), edad media de los participantes y porcentaje de mujeres incluidas en el estudio.
Biomarcador	Tipo determinado en sangre.
VARIABLES DE AJUSTE	Factores de confusión por los que se ajusta el análisis estadístico.
Resultados y conclusión	Síntesis descriptiva sobre la eficacia de cada uno de los biomarcadores para detectar precozmente la EA junto a la consecuencia final a la que llegan los autores tras analizar y describir los resultados.

2.6. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SEGOS Y DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA DE LOS ESTUDIOS

Para la evaluación del riesgo de sesgos de cada uno de los estudios seleccionados hemos empleado la Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para estudios de cohortes (**ANEXO 2**) y la Quality Assessment Tool for Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2) para estudios de precisión diagnóstica (**ANEXO 3**).

Así, mediante las escalas previamente citadas evaluamos la calidad de los estudios según el tipo de diseño epidemiológico que presentaran. Por tanto, para

la evaluación de la calidad de los estudios de cohortes se valoró la selección, la comparabilidad y el desenlace, mientras que para valorar la calidad del estudio de precisión diagnóstica se evaluaron la selección de los pacientes, la prueba índice, la prueba de referencia y los flujos y tiempos.

Atendiendo a las indicaciones de las herramientas disponibles para la evaluación del riesgo de sesgos, los artículos con diseño de cohortes que obtuvieran una puntuación igual o mayor a 7 serían clasificados como “bajo riesgo de sesgo y elevada calidad”, entre 4 y 6 puntos indicaría “riesgo de sesgo y calidad moderados”, y una puntuación menor a 4 implicaría “alto riesgo y baja calidad”.

Alternativamente, en la evaluación del riesgo de sesgos de los estudios de precisión diagnóstica preliminar, los estudios que puntúan “bajo” en todos los dominios relacionados con el sesgo o la aplicabilidad son clasificados como “bajo riesgo de sesgo” o “baja preocupación respecto a la aplicabilidad” de ese estudio. En cambio, los estudios con un “alto” o “poco claro” en uno o más dominios, pueden ser considerados “en riesgo de sesgo” o con “inquietudes sobre la aplicabilidad”.

Tras valorar el riesgo de sesgos de cada artículo, elaboramos dos tablas, una para el estudio de validación diagnóstica preliminar, estimado mediante QUADAS-2 (**Tabla 3**) y otra tabla resumen para los evaluados mediante NOS (**Tabla 4**).

Asimismo, una vez realizada dicha clasificación, se empleó la escala *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) para determinar tanto el nivel de evidencia como el grado de recomendación (**ANEXO 4**). La información relativa a la calidad de la evidencia se recoge en la **Tabla 5**.

La información procedente de las tres tablas se encuentra en el apartado “**3.3. ANÁLISIS DEL RIESGO DE SESGOS Y CALIDAD DE LA EVIDENCIA**”.

2.7. ANÁLISIS CUANTITATIVO

Tras la lectura crítica de los artículos seleccionados para esta revisión sistemática, decidimos no realizar un análisis cuantitativo, en parte debido a la gran heterogeneidad de los resultados obtenidos. Por lo tanto, no se ha realizado ningún metanálisis de los resultados.

3. RESULTADOS

3.1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Tras introducir las palabras clave citadas en el apartado “**2.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**” en las diferentes bases de datos, se obtuvieron un total de 3.588 artículos, siendo 1.367 artículos los obtenidos de PubMed y 2.221 los obtenidos a partir de Scopus.

Posteriormente, con el objetivo de descartar duplicidades, se realizó una combinación de los artículos obtenidos de ambas bases de datos consiguiéndose así descartar 791 artículos. Después de la evaluación preliminar a partir de los títulos y resúmenes el número de registros excluidos fue de 2.518. A continuación, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión seleccionados, se eliminaron 268 artículos. Finalmente resultaron ser 11 los artículos incluidos en la presente revisión sistemática.

A través de la **Figura 3** se puede observar la metodología que hemos empleado para realizar la selección de los artículos a partir de los cuales se realizará esta revisión sistemática.

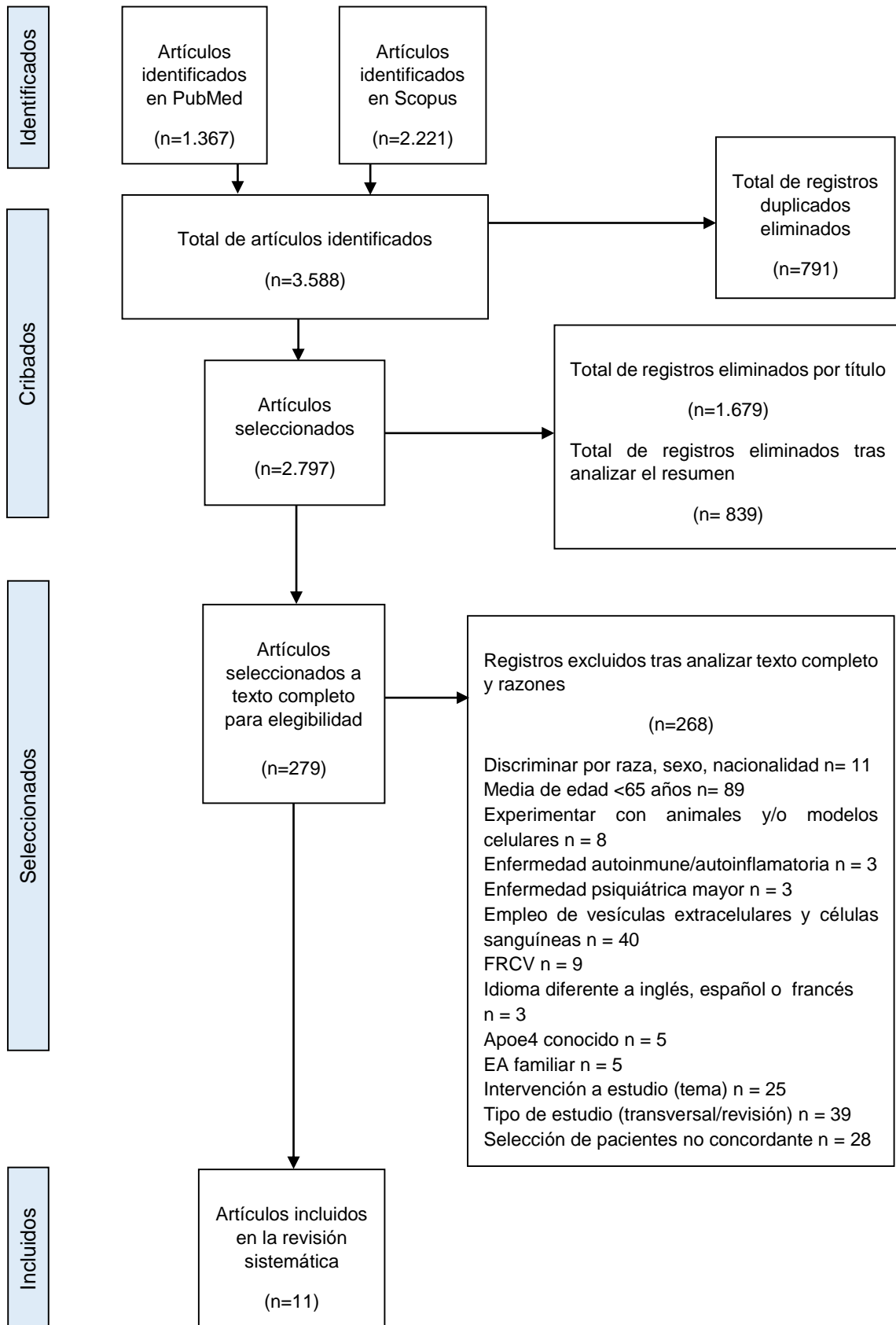


Figura 3: Diagrama de flujo de la metodología de selección de estudios. Se resume el proceso de búsqueda, cribado e inclusión de artículos.

3.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Los 11 artículos seleccionados para elaborar la presente revisión fueron publicados entre 2014 y 2023, siendo la mayoría publicados en 2021. Prestando atención al diseño de los estudios epidemiológicos incluidos: 9 presentan un diseño analítico observacional de cohortes prospectivas (28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37); 1 de cohortes retrospectivas (33) y 1 de validación diagnóstica preliminar (27).

Al considerar todos los artículos incluidos, el tamaño muestral asciende a un total de 6.555 participantes; 70 años es la edad media de los mismos y la distribución por género informa de un 45'28% de mujeres.

La clasificación de los pacientes en diferentes grupos dentro del *Continuum* de la enfermedad de Alzheimer (EA) se fundamentó en la evaluación de la función cognitiva, empleando herramientas como el Mini-Mental State Examination; los criterios de Petersen y el Clinical Dementia Rating entre otros. Algunos de los artículos emplearon la resonancia magnética (RM) para evaluar el volumen temporo-medial cerebral con especial atención al hipocampo (31, 33) entre otras regiones (37); el A β /PiB-PET (28, 30, 34, 35, 36) y el τ -PET (34, 35) para evaluar el depósito temporo-parietal cerebral de β -amiloide (A β) y tau (τ), respectivamente, o el 18F-FDG-PET (31, 34) para valorar la actividad metabólica de dichas regiones. La finalidad de la incorporación de información estructural y/o metabólica procedente de la neuroimagen variaba en función del estudio. En algunos, pretendía confirmar el depósito de A β cerebral y establecer subgrupos dentro de los pacientes cognitivamente sanos (CS) y deterioro cognitivo leve (DCL) según la carga A β identificada mediante la intensidad de señal del A β -PET (34, 36) y/o la carga τ por τ -PET (34). Otros emplearían dicha información para evaluar longitudinalmente el depósito A β (28, 35, 36), como variables de ajuste (36) y/o para validar sus resultados (30, 34, 35, 36). Por otro lado, algunos artículos incluyeron información del análisis de biomarcadores en LCR como *amyloid tau neurodegeneration* (ATN) (A β ₁₋₄₂, p-tau y t-tau) u otros, para validar sus resultados (29, 30, 31, 33, 35, 37); comparar sus niveles con los obtenidos en plasma (37) o clasificar en subgrupos dentro del *Continuum* de la EA (33).

Tabla 2.*Extracción de datos.*

Título, autor y año de publicación	Diseño	Objetivos	Muestra	Biomarcador	Variabes de ajuste	Resultados y Conclusiones
Plasma protein profiling of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease using iTRAQ quantitative proteomics Song et al. (2014) (27)	Estudio de validación diagnóstica preliminar	Evaluar la alteración de la expresión global de proteínas plasmáticas en pacientes con DCL y pDA en comparación con sujetos CS mediante iTRAQs.	n=691 (CS, n=411; DCL, n=261 (aDCL, n=147; nDCL, n=114); pDA, n=19 EM: 77'30 años 48'50 % mujeres	Expresión global de proteínas plasmáticas	Análisis univariante	Se encontraron 28 proteínas plasmáticas involucradas en la respuesta inflamatoria aguda (ITIH1, CPN2); transporte de colesterol (APO); coagulación sanguínea (fibrinógeno) y activación del complemento (C3, C5) significativamente alteradas en pacientes con DCL y pDA en comparación con los sujetos CS. Afamina e IGHM podrían posicionarse como biomarcadores candidatos para el diagnóstico de DCL por EA.

LEYENDA:

APO: Apolipoproteína; **CPN2:** Carboxipeptidasa-2; **C3:** Factor C3 del complemento; **C5:** Factor C5 del complemento; **CS:** Cognitivamente Sano; **DCL:** Deterioro Cognitivo Leve (aDCL: deterioro cognitivo leve amnésico; nDCL: deterioro cognitivo leve no amnésico); **EA:** Enfermedad de Alzheimer; **EM:** edad media de los participantes; **IGHM:** Región C de la cadena Mu de la Inmunoglobulina; **IL-6:** Interleukina 6; **ITIH1:** Inhibidor de Inter-Alfa-tripsina de cadena pesada H1; **pDA:** Probable Demencia de Alzheimer.

Título, autor y año de publicación	Diseño	Objetivos	Muestra	Biomarcador	Variables de ajuste	Resultados y Conclusiones
<p>Plasma Amyloid- Levels are Significantly Associated with a Transition Toward Alzheimer's Disease as Measured by Cognitive Decline and Change in Neocortical Amyloid Burden</p> <p>Rembach et al. (2014) (28)</p>	<p>Estudio analítico observacional de cohortes prospectivas</p>	<p>Indicar si la determinación en plasma de Aβ permite discriminar entre pacientes con deterioro progresivo de la función cognitiva y sujetos cognitivamente estables.</p>	<p>n= 157 *Al inicio* (0 meses) (CS, n=124; DCL, n=21; pDA, n=12)</p> <p>*18 meses* (-40 sujetos por pérdida del análisis plasmático de Aβ) n estable (CS)=87 n transición (CS→MCI; CS→ pDA; MCI→ pDA)= 23 n pDA estable=7</p> <p>*36 meses* n estable (CS)=119 n transición (CS→MCI; CS→ pDA; MCI→ pDA)= 26 n pDA estable=12 EM: 73'41 años 58'50 % mujeres</p>	<p>Aβ₁₋₄₀, Aβ₁₋₄₂, Aβ_{n-42}, Aβ_{n-40}, y el cociente Aβ₁₋₄₂/Aβ₁₋₄₀ en plasma</p>	<p>Análisis multivariante ajustado por variables de confusión (edad, sexo, genotipo APOE4)</p>	<p>Se hallaron niveles plasmáticos de Aβ significativamente disminuidos en pacientes con deterioro progresivo de la función cognitiva en comparación con aquellos que se mantuvieron cognitivamente estables. Se demostró que el deterioro cognitivo se correlacionaba con los cambios en SUVR del PiB-PET y los niveles plasmáticos de Aβ. Por último, se evidenció que las isoformas Aβ_{n-40} y Aβ_{n-42} eran específicas de la EA.</p> <p>Estos resultados permiten concluir que la determinación en plasma de Aβ podría formar parte de un panel para el diagnóstico precoz de la EA.</p>

LEYENDA:

A β : Péptidos β -amiloide; **A β -42 y A β -40**: Isoformas de 42 y 40 aminoácidos de péptidos β -amiloide, sus respectivas especies N-truncadas (**A β _{n-42}, A β _{n-40}**) y su cociente (cociente **A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀**); **APOE4**: Alelo épsilon 4 de la Apolipoproteína E; **CS**: Cognitivamente Sano; **DCL**: Deterioro Cognitivo Leve; **EA**: Enfermedad de Alzheimer; **EM**: edad media de los participantes; **pDA**: Probable Demencia de Alzheimer; **PiB-PET**: Tomografía por Emisión de Positrones para detectar depósitos de péptidos β -amiloide con el compuesto B. de Pittsburgh; **SUVR**: Valor de Captación Estandarizado (del PET) por sus siglas en inglés.

Título, autor y año de publicación	Diseño	Objetivos	Muestra	Biomarcador	Variables de ajuste	Resultados y Conclusiones
<p>Increased Plasma Beta-Secretase 1 May Predict Conversion to Alzheimer's Disease Dementia in Individuals with Mild Cognitive Impairment</p> <p>Shen et al. (2017) (29)</p>	<p>Estudio analítico observacional de cohortes prospectivas multicéntrico</p>	<p>Identificar la actividad enzimática de BACE 1 en plasma; evaluar si está incrementada en pacientes con DCL y si dicho aumento longitudinal es factor de riesgo de conversión a pDA.</p>	<p>n=224 (CS n=53, DCL, n=96 (DCL_{prog}, n=71), pDA, n=75)</p> <p>EM: 70'45 años 43' 61 % mujeres</p>	<p>BACE1 plasmática</p>	<p>Análisis multivariante ajustado por variables de confusión (edad, sexo, centro de reclutamiento)</p>	<p>En los pacientes con DCL que desarrollaron pDA durante el seguimiento y en los pacientes con pDA se halló, en comparación con los controles sanos y aquellos pacientes con DCL que se mantuvieron estables durante dicho seguimiento, un aumento significativo en la actividad enzimática plasmática de BACE1.</p> <p>La actividad enzimática de BACE1 en plasma podría emplearse en el cribado de pacientes en riesgo de desarrollar EA y podría predecir la progresión desde EA prodrómica a pDA.</p>

LEYENDA:

BACE 1: β-Secretasa1; **CS:** Cognitivamente Sano; **DCL:** Deterioro Cognitivo Leve (DCL_{prog}: DCL progresivo); **EA:** Enfermedad de Alzheimer; **EM:** edad media de los participantes; **pDA:** Probable Demencia de Alzheimer.

Título, autor y año de publicación	Diseño	Objetivos	Muestra	Biomarcador	Variables de ajuste	Resultados y Conclusiones
<p>Plasma Aβ42/40 Ratio Detects Early Stages of Alzheimer's Disease and Correlates with CSF and Neuroimaging Biomarkers in the AB255 Study</p> <p>Pérez-Grijalba et al. (2018) (30)</p>	<p>Estudio analítico observacional de cohortes prospectivas multicéntrico</p>	<p>Determinar el potencial del cociente TP42/40 para detectar aDCL en una cohorte del estudio AB55.</p> <p>Explorar el valor del cociente TP42/40 plasmática como biomarcador de riesgo de conversión a EA en los 2 años de seguimiento del estudio y el grado de concordancia del cociente TP42/40 con los biomarcadores LCR y PiB-PET.</p>	<p>n= 228 (CS, n=83; aDCL, n=145) <i>*42,80% aDCL \rightarrow pDA durante seguimiento*</i></p> <p>EM: 72'97 años 49'30% mujeres</p>	<p>Cociente TP 42/40 plasmático</p>	<p>Análisis multivariante ajustado por variables de confusión (edad, nivel de educación, genotipo APOE4)</p>	<p>En comparación con sujetos CS, niveles significativamente bajos del cociente TP42/40 fueron identificados en pacientes con aDCL (EA prodrómica) en los 3 análisis que se practicaron (0, 12 y 24 meses); siendo el cociente TP42/40 incluso menor en aquellos pacientes con aDCL que progresaron a pDA durante el seguimiento. Además, el cociente TP42/40 demostró su utilidad en la detección de la patología subyacente a la EA revelada por los biomarcadores PiB-PET y LCR.</p> <p>Aunque se deben completar estudios más amplios, el cociente TP42/40 determinado en plasma podría, eventualmente, utilizarse como herramienta de cribado para la detección precoz de EA.</p>

LEYENDA:

A β -42 y A β -40: Isoformas de 42 y 40 aminoácidos de péptidos β -amiloide; **PiB-PET:** Tomografía por Emisión de Positrones para detectar depósitos de péptidos β -amiloide con el compuesto B de Pittsburgh; **APOE4:** Alelo épsilon 4 de la Apolipoproteína E; **CS:** Cognitivamente Sano; **DCL:** Deterioro Cognitivo Leve (**aDCL:** deterioro cognitivo leve amnésico); **EA:** Enfermedad de Alzheimer; **EM:** edad media de los participantes; **LCR:** Líquido Cefalorraquídeo; **pDA:** Probable Demencia de Alzheimer; **TP42/40:** Total Plasma A β 42/40.

Título, autor y año de publicación	Diseño	Objetivos	Muestra	Biomarcador	Variables de ajuste	Resultados y Conclusiones
Association between Longitudinal Plasma Neurofilament Light and Neurodegeneration in Patients with Alzheimer Disease Mattsson et al (2019) (31)	Estudio analítico observacional de cohortes prospectivas	Examinar si hay una asociación longitudinal entre los niveles de NfL en plasma y la distintiva fisiopatología subyacente a la EA.	n=1.583 (CS, n=401; DCL, n=855; pDA= 327) EM: 72'90 años 45'20 % mujeres	NfL plasmático	Análisis multivariante ajustado por variables de confusión (edad, sexo)	<p>El aumento longitudinal de los niveles de NfL se correlacionó significativamente con otras <i>huellas</i> de la neurodegeneración por EA; los biomarcadores ATN determinados en LCR, con la atrofia observada en RM; el hipometabolismo detectado por 18F-FDG-PET y con el empeoramiento en la cognición global.</p> <p>Los hallazgos sugieren que los niveles plasmáticos de NfL pueden emplearse para monitorizar la neurodegeneración asociada a la EA, incluso en ensayos clínicos de terapias modificadoras de la EA.</p>

LEYENDA:

APOE4: Alelo épsilon 4 de la Apolipoproteína E; **ATN:** Amyloid Tau Neurodegeneration; **CS:** Cognitivamente Sano; **DCL:** Deterioro Cognitivo Leve (**aDCL:** deterioro cognitivo leve amnésico); **EA:** Enfermedad de Alzheimer; **EM:** edad media de los participantes; **18-FDG-PET:** Tomografía por Emisión de Positrones hipometabolismo con el trazador 2-(18F)-fluoro-2-desoxi-D-glucosa; **LCR:** Líquido Cefalorraquídeo; **NfL:** Neurofilamento de Cadena Ligera; **pDA:** Probable Demencia de Alzheimer; **RM:** Resonancia Magnética.

Título, autor y año de publicación	Diseño	Objetivos	Muestra	Biomarcador	Variables de ajuste	Resultados y Conclusiones
<p>Plasma p-tau181 accurately predicts Alzheimer's disease pathology at least 8 years prior to post-mortem and improves the clinical characterization of cognitive decline</p> <p>Rodríguez et al. (2020) (32)</p>	<p>Estudio analítico observacional de cohortes prospectivas</p>	<p>Investigar si la p-tau181 plasmática refleja la patología cerebral <i>específica</i> de la EA en sujetos con diagnóstico de confirmación neuropatológico; si contribuiría a un diagnóstico más preciso de la EA, diferenciándola de otras patologías asociadas a demencia y si la trayectoria longitudinal de la misma es diferente entre pacientes con diagnóstico de EA neuropatológicamente confirmado, pacientes no-EA y controles.</p>	<p>n=115</p> <p><i>*1ª recogida de p-tau181 plasmática*</i></p> <p><i>Diagnóstico clínico (Pre-mortem)</i> n=111 (CS, n=28; DCL, n=6; pDA, n=77) EM: 82 años 64% mujeres</p> <p><i>Diagnóstico neuropatológico (Post-mortem)</i> n=111 (C, n=11; No-EA, n=33; EA, n=67)</p> <p>*El tipo de diseño y las características de los participantes presentan una distribución similar en 2ª y 3ª recogida plasmática*</p>	<p>P-tau 181 plasmática</p>	<p>Análisis multivariante ajustado por variables de confusión (edad)</p>	<p>Se ha demostrado que p-tau181 plasmática refleja <i>específicamente</i> la patología cerebral de la EA al menos 8 años antes de su confirmación neuropatológica y discrimina con precisión entre pacientes con patología cerebral por EA y no-EA.</p> <p>Así, la determinación de p-tau181 plasmática podría guiar en el diagnóstico preciso del mecanismo subyacente al deterioro cognitivo; permitiendo, con un mayor grado de confianza, el tratamiento sintomático y el manejo clínico adecuado del paciente con EA.</p>

LEYENDA:

C: Control; **CS:** Cognitivamente Sano; **DCL:** Deterioro Cognitivo Leve; **EA:** Enfermedad de Alzheimer; **EM:** edad media de los participantes; **pDA:** Probable Demencia de Alzheimer; **P-tau181:** Tau fosforilada en treonina 181.

Título, autor y año de publicación	Diseño	Objetivos	Muestra	Biomarcador	Variables de ajuste	Resultados y Conclusiones
Plasma p-tau181 Level Predicts Neurodegeneration and Progression to Alzheimer's Dementia: A Longitudinal Study Wang et al. (2021) (33)	Estudio analítico observacional de cohortes retrospectivas	Evaluar la eficacia de la determinación en plasma de p-tau181 para predecir el desarrollo de EA.	n= 767 (CS, n=252: CS Aβ-, n=185; CS Aβ+, n=66 (EA preclínica) DCL, n=418: DCL Aβ-, n=164; DCL Aβ+, n=254 (EA prodrómica) pDA, n=98) EM: 72'30 años 47'70% mujeres	P-tau181 plasmática	Análisis multivariante ajustado por variables de confusión (edad, sexo, nivel de educación, genotipo <i>APOE4</i>)	Los niveles plasmáticos de p-tau181 incrementaron desde la etapa preclínica de la EA y dichos aumentos se asociaron longitudinalmente con múltiples dominios cognitivos y con la atrofia hipocampal en RM. Estos resultados apoyan el empleo de p-tau181 plasmática como biomarcador poco invasivo tanto para predecir el desarrollo de la EA como para detectarla en su estadio prodrómico.

LEYENDA:

Aβ+/-: Presencia/ausencia de depósito patológico de péptidos β-amiloide; **APOE4**: Alelo épsilon 4 de la Apolipoproteína E; **CS**: Cognitivamente Sano; **DCL**: Deterioro Cognitivo Leve; **EA**: Enfermedad de Alzheimer; **EM**: edad media de los participantes; **pDA**: Probable Demencia de Alzheimer; **P-tau181**: Tau fosforilada en treonina 181; **RM**: Resonancia Magnética.

Título, autor y año de publicación	Diseño	Objetivos	Muestra	Biomarcador	Variables de ajuste	Resultados y Conclusiones
Plasma phosphorylated-tau181 as a predictive biomarker for Alzheimer's amyloid, tau and FDG PET status Shen et al. (2021) (34)	Estudio analítico observacional de cohortes prospectivas	Determinar si p-tau181 se correlaciona con el nivel de neurodegeneración evaluado por PET amiloide; tau y FDG; si podría diferenciar entre la +/- del PET en las diversas etapas del <i>Continuum</i> de la EA; si podría servir como biomarcador de la patología cerebral subyacente a la EA y si podría predecir la progresión de la misma.	n=1.189 (A β -PET-, n=500 (CS, n=245; DCL _{sta} , n=222; DCL _{prog} , n=8; pDA, n=25); A β -PET+, n=560 (CS, n=116; DCL _{sta} , n=218; DCL _{prog} , n=69; pDA, n=157); Tau PET-, n=171 (CS, n=97; DCL _{sta} , n=69; DCL _{prog} , n=4; pDA, n=1); Tau PET+, n=24 (CS, n=8; DCL _{sta} , n=11; DCL _{prog} , n=4; pDA, n=1); 18-FDG-PET-, n=671 (CS, n=298; DCL _{sta} , n=322; DCL _{prog} , n=23; pDA, n=28); 18-FDG-PET+, n=414 (CS, n=73; DCL _{sta} , n=123; DCL _{prog} , n=57; pDA, n=161) EM: 73'48 años 48'13% mujeres	P-tau181 plasmática	Análisis multivariante ajustado por variables de confusión (edad, sexo, años de educación, genotipo <i>APOE4</i>)	Niveles plasmáticos elevados de p-tau181 se correlacionaron tanto con el depósito patológico cerebral de A β y τ como con la neurodegeneración asociada a la EA. Estos hallazgos sugieren que p-tau181 plasmática podría emplearse para el diagnóstico precoz de la neuropatología asociada a la EA.

LEYENDA:

A β +/-: Presencia/ausencia de depósito patológico de péptidos β -amiloide; **β -amiloide (A β) /Tau (τ) / 18-FDG-PET:** Tomografía por Emisión de Positrones para detectar depósitos de péptidos β -amiloide / proteína tau/ hipometabolismo con el trazador 2-(18F)-fluoro-2-desoxi-D-glucosa; **APOE4:** Alelo épsilon 4 de la Apolipoproteína E; **CS:** Cognitivamente Sano; **DCL:** Deterioro Cognitivo Leve (DCL_{prog}: DCL progresivo; DCL_{sta}: DCL estable); **EA:** Enfermedad de Alzheimer; **EM:** edad media de los participantes; **pDA:** Probable Demencia de Alzheimer; **P-tau181:** Tau fosforilada en treonina 181.

Título, autor y año de publicación	Diseño	Objetivos	Muestra	Biomarcador	VARIABLES de ajuste	Resultados y Conclusiones
<p>Time course of phosphorylated-tau181 in blood across the Alzheimer's disease spectrum</p> <p>Moscoso et al. (2021) (35)</p>	<p>Estudio analítico observacional de cohortes prospectivas</p>	<p>Establecer la trayectoria temporal de p-tau181 plasmática a lo largo del <i>Continuum</i> de la EA esporádica en comparación con la progresión espaciotemporal observada en el patrón del Aβ-PET y del τ-PET y con los biomarcadores establecidos en LCR (Aβ42, t-tau y p-tau).</p>	<p>n=1.067 (CS, n=359; DCL, n=518; pDA, n=186) *4 abandonos de pacientes con pDA*</p> <p>EM: 74'20 años 49'30 % mujeres</p>	<p>P-tau181 plasmática</p>	<p>Análisis multivariante ajustado por variables de confusión (edad, sexo)</p>	<p>El depósito extracelular patológico de Aβ evaluado por Aβ-PET se correlacionó con los cambios dinámicos en la concentración plasmática de p-tau181. Niveles elevados de p-tau181 desde inicio se asociaron con una señal intensa en el τ-PET 6 años más tarde.</p> <p>La p-tau181 plasmática refleja en gran medida la dinámica de la p-tau181 en LCR, sugiriendo que ambos biomarcadores reflejan una fisiopatología subyacente similar.</p> <p>Estos resultados apoyan el uso de p-tau181 plasmática como herramienta en la detección precoz de la EA.</p>

LEYENDA:

A β -42: Isoformas de 42 aminoácidos de péptidos β -amiloide; **A β +/-:** Presencia/ausencia de depósito patológico de péptidos β -amiloide; **β -amiloide (A β) /Tau (τ)-PET:** Tomografía por Emisión de Positrones para detectar depósitos de péptidos β -amiloide / proteína tau; **CS:** Cognitivamente Sano; **DCL:** Deterioro Cognitivo Leve; **EA:** Enfermedad de Alzheimer; **EM:** edad media de los participantes; **LCR:** Líquido Cefalorraquídeo; **pDA:** Probable Demencia de Alzheimer; **P-tau181:** Tau fosforilada en treonina 181. **T-tau:** Total tau.

Título, autor y año de publicación	Diseño	Objetivos	Muestra	Biomarcador	Variables de ajuste	Resultados y Conclusiones
<p>Plasma Aβ₄₂/40 ratio, p-tau181, GFAP, and NfL across the Alzheimer's disease continuum: A cross-sectional and longitudinal study in the AIBL cohort</p> <p>Chatterjee et al. (2022) (36)</p>	<p>Estudio analítico observacional de cohortes prospectivas</p>	<p>Investigar los cambios longitudinales del cociente Aβ₁₋₄₂/Aβ₁₋₄₀; p-tau181; GFAP y NFL plasmáticos y su asociación con el progresivo deterioro cognitivo en el transcurso del <i>Continuum</i> de la EA</p> <p>Comparar la capacidad predictiva conjunta y entre sí del cociente Aβ₁₋₄₂/Aβ₁₋₄₀; p-tau181; GFAP y NFL plasmáticos sobre el status PET-Aβ (+/-) a lo largo del <i>Continuum</i> de la EA.</p>	<p>n=225</p> <p><i>*Primer tiempo* (0 meses)</i></p> <p>n= 225 (CS, n=120: CS Aβ⁻, n=81; CS Aβ⁺, n=59 (EA preclínica) DCL, n=59: DCL Aβ⁻, n=26; DCL Aβ⁺, n=33 (EA prodrómica) pDA Aβ⁺, n=46) EM: 74'23 años 50'67% mujeres</p> <p><i>*Segundo tiempo* (18 meses)</i></p> <p>n= 176 (CS, n=120; CS Aβ⁻, n=80; CS Aβ⁺, n=40 (EA preclínica) DCL, n=27: DCL Aβ⁻, n=13; DCL Aβ⁺, n=14 (EA prodrómica) pDA Aβ⁺, n=29) EM: 75'83 años 50% mujeres</p> <p><i>*Tercer tiempo* (36 meses)</i></p> <p>n= 175 (CS, n=119: CS Aβ⁻, n=79; CS Aβ⁺, n=40 (EA preclínica) DCL, n=27: DCL Aβ⁻, n=13; DCL Aβ⁺, n=14 (EA prodrómica) pDA Aβ⁺, n=29) EM: 74'23 años 50'67% mujeres</p>	<p>Ratio Aβ₁₋₄₂/Aβ₁₋₄₀; p-tau181; GFAP y NFL plasmáticos</p>	<p>Análisis transversal: Análisis multivariante ajustado por variables de confusión (edad, sexo, genotipo <i>APOE4</i>, trazador del PET, lugar donde se realiza el PET)</p> <p>Análisis longitudinal: Análisis multivariante ajustado por variables de confusión (edad, sexo, genotipo <i>APOE4</i>, status Aβ (+/-) del PET, trazador del PET)</p>	<p>Los niveles plasmáticos del cociente Aβ₁₋₄₂/Aβ₁₋₄₀; p-tau181; GFAP y NFL están alterados de manera secuencial a lo largo del <i>Continuum</i> de la EA y están asociados con el desarrollo progresivo de deterioro cognitivo y aumento de la intensidad de señal del Aβ-PET.</p> <p>Estos hallazgos apoyan el potencial diagnóstico y pronóstico de dichos biomarcadores plasmáticos en la EA.</p>

LEYENDA:

A β ₄₂/40: Ratio de isoformas de 42 y 40 aminoácidos de A β ; **A β ^{+/-}**: Presencia/ausencia de depósito patológico de péptidos β -amiloide; **A β -PET**: Tomografía por Emisión de Positrones para detectar péptidos A β ; **APOE4**: Alelo épsilon 4 de la Apolipoproteína E; **CS**: Cognitivamente Sano; **DCL**: Deterioro Cognitivo Leve; **EA**: Enfermedad de Alzheimer; **EM**: edad media de los participantes; **GFAP**: Proteína Glial Fibrilar Ácida; **NfL**: Neurofilamento de Cadena Ligera; **pDA**: Probable Demencia de Alzheimer; **P-tau181**: Tau fosforilada en treonina 181.

Título, autor y año de publicación	Diseño	Objetivos	Muestra	Biomarcador	Ajuste por variables de confusión	Resultados y Conclusiones
Serum IL-6, sAXL, and YKL-40 as systemic correlates of reduced brain structure and function in Alzheimer's disease: results from the DELCODE study Brosseron et al. (2023) (37)	Estudio analítico observacional de cohortes prospectivas	Investigar marcadores inflamatorios experimentales en suero y analizar, en una cohorte de pacientes en riesgo de progresión a EA, la relación de dichos biomarcadores con la patología cerebral de la EA.	n= 309 (CS, n=74; DCS, n=99; DCL, n=75; pDA, n=38) *se incluyeron 23 familiares de primer grado de pacientes con pDA* EM: 70'20 años 46'80% mujeres	Marcadores inflamatorios en suero	Análisis multivariante ajustado por variables de confusión (edad, sexo, genotipo <i>APOE4</i> , IMC)	Cada marcador experimental en suero mostró un perfil individual de interrelaciones tanto con sus correspondientes en LCR como con los biomarcadores ATN de la EA en LCR; el volumen temporo-parieto-frontal en RM y el perfil cognitivo. Los niveles en suero de sAXL, IL-6 y YKL-40 mostraron las asociaciones más llamativas. Esto podría sugerir que <i>las firmas de sangre periférica</i> corresponden a estadios específicos de la EA.

LEYENDA:

APOE4: Alelo épsilon 4 de la Apolipoproteína E; **ATN:** Amyloid Tau Neurodegeneration; **CS:** Cognitivamente Sano; **DCL:** Deterioro Cognitivo Leve; **EA:** Enfermedad de Alzheimer; **EM:** edad media de los participantes; **IL-6:** Interleukina 6; **IMC:** índice de Masa Corporal; **LCR:** Líquido Cefalorraquídeo; **pDA:** Probable Demencia de Alzheimer; **sAXL:** Receptor tirosina-quinasa de AXL; **YKL-40:** Proteína 1 similar a la quitinasa-3; **RM:** Resonancia Magnética.

Song et al. (27) elaboraron un estudio de validación diagnóstica preliminar para determinar si el método iTRAQs sería adecuado para la detección de biomarcadores potencialmente útiles para el cribado de pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) y *probable* demencia por enfermedad de Alzheimer (pDA). Seleccionaron 411 sujetos cognitivamente sanos (CS), 261 pacientes con DCL; 147 con DCL amnésico (aDCL) y 114 con DCL no-amnésico (nDCL) y 19 pacientes con pDA. Identificaron 30 proteínas diferentes involucradas en múltiples funciones biológicas cuya expresión, en comparación con sujetos CS, se encontraba notablemente alterada en pacientes con DCL y pDA. Decidieron estudiar en mayor profundidad, por ser las proteínas más alteradas y no previamente estudiadas en pacientes con DCL y pDA, la afamina (proteína perteneciente a la *familia genética de la albúmina*; sintetizada por las células endoteliales de la barrera hematoencefálica e involucrada en el transporte de vitamina E, antioxidante no-enzimático que juega un papel fundamental en la protección frente al daño por estrés oxidativo) y la región C de la cadena mu de la inmunoglobulina (IGHM). Tanto en pacientes con DCL como con pDA cuantificaron, mediante el método iTRAQs, niveles plasmáticos de afamina disminuidos y niveles plasmáticos de IGHM aumentados. Concluyeron que afamina e IGHM presentarían potencial como biomarcadores sanguíneos para el diagnóstico precoz de la EA.

Rembach et al. (28) elaboraron un estudio de cohortes para determinar el nivel de asociación entre la variación longitudinal en los niveles de A β plasmática con el deterioro progresivo de la función cognitiva y los cambios en el depósito β -amiloide (A β) neocortical. Para ello seleccionaron 157 participantes. Evaluaron la función cognitiva, los niveles plasmáticos de A β y el depósito A β por PiB-PET. La evaluación cognitiva junto con el nivel de A β medido por PiB-PET permitió diferenciar a los pacientes que se mantuvieron estables; 119 sujetos CS y 12 pacientes con EA, de aquellos 26 pacientes que desarrollaron y/o progresaron en dichos parámetros ($p < 0.0001$). Mientras que la cognición fue evaluada tanto a los 0 meses como a los 18 y 36 meses, los niveles de A β en plasma se determinaron a los 0 y 18 meses, y la intensidad de señal del PiB-PET se evaluó a los 0 y 36 meses. Al comparar los niveles plasmáticos de A β entre el grupo de *transición* y el grupo de *no-transición*, demostraron el descenso significativo de

los niveles $A\beta_{1-42}$ y el cociente $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ a los 0 meses ($p=0'008$ y $p=0'002$, respectivamente) y a los 18 meses ($p=0'003$ y $p=0'004$, respectivamente) en comparación con el grupo que se mantuvo estable. Además, observaron una disminución notable de los niveles de $A\beta_{n-42}$ plasmática en el grupo de *transición*, demostrando su potencial pronóstico como biomarcador longitudinal de evolución hacia el deterioro cognitivo. Estos hallazgos sugieren el potencial del $A\beta$ plasmático como parte de un panel de biomarcadores para el diagnóstico de la EA en fase de predemencia.

Shen et al. (29) realizaron un estudio de cohortes multicéntrico para objetivar la utilidad de la actividad enzimática plasmática de la β -secretasa1 (BACE1), enzima involucrada en la *amiloidogénesis*, en la identificación de pacientes con DCL dentro del *Continuum* de la EA. Examinaron 224 sujetos durante 3 años, destacando los 71 pacientes con DCL que progresaron a pDA durante dicho seguimiento. La actividad enzimática plasmática de BACE1 se halló incrementada significativamente en pacientes con DCL progresivo (DCL_{prog}) y con pDA en comparación con los sujetos CS ($p=0'001$ y $p<0'001$, respectivamente) y pacientes con DCL estable (DCL_{sta}) ($p=0'001$ y $p<0'001$, respectivamente). Posteriormente, con el fin de validar la actividad enzimática de BACE1 como candidato a biomarcador de la EA procedieron a la comparación de dicha actividad enzimática plasmática con la determinación en LCR de biomarcadores ATN de la EA ($A\beta_{1-42}$, p-tau y t-tau) y con la cognición. Así, la actividad enzimática plasmática de BACE1 se correlacionó significativamente con los niveles en LCR de proteína τ y péptido $A\beta_{1-42}$ ($p<0'01$ y $p<0'05$, respectivamente), biomarcadores predictores de progresión o conversión a pDA, y con la función cognitiva ($p<0'001$). Dichos hallazgos sugieren que la actividad enzimática plasmática de BACE1 estaría asociada con el riesgo de desarrollar EA, pudiendo contribuir a predecir la progresión desde EA prodrómica a pDA.

Pérez-Grijalba et al. (30) elaboraron un estudio de cohortes multicéntrico para estudiar el potencial del cociente $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ plasmática (TP42/40) tanto en la identificación precoz de la EA como en la predicción del deterioro cognitivo. Seleccionaron 83 sujetos CS y 145 pacientes con aDCL (EA prodrómica). Observaron niveles significativamente bajos del cociente TP42/40 en pacientes con aDCL a los 0, 12 y 24 meses en comparación con sujetos CS ($p<0'01$, $p<0'05$

y $p < 0'001$, respectivamente). Por otro lado, durante los 2 años de seguimiento, 62 pacientes con aDCL progresaron a pDA (aDCL_{prog}) y 81 se mantuvieron estables (aDCL_{sta}). Los pacientes con aDCL_{prog} mostraron niveles significativamente disminuidos (en comparación con la mediana de la población de estudio) del cociente TP42/40 a los 0 meses en comparación con los pacientes con aDCL_{sta} ($p = 0'017$). Asimismo, el cociente TP42/40 bajo a los 0 meses implicó un incremento de $\approx 70\%$ en el riesgo de progresión desde aDCL a pDA (HR=1'687, IC 95%=1'058-2'691, $p = 0'028$). Para evaluar el grado de concordancia entre el cociente TP42/40 con p-tau, t-tau y A β 42/A β 40 en LCR y el depósito A β por PiB-PET, seleccionaron una subcohorte de 43 y 59 pacientes con aDCL, respectivamente. Los niveles del cociente TP42/40 se correlacionaron significativamente con los niveles en LCR de p-tau, t-tau y A β 42/A β 40 ($p = 0'040$, $p = 0'043$ y $p = 0'008$, respectivamente) y la intensidad de señal del PiB-PET ($p < 0'001$). Dichos resultados permiten demostrar el potencial del cociente TP42/40 en la identificación de pacientes con aDCL; en la predicción de la progresión hacia demencia y en la detección de la patología cerebral propia de la EA, posicionándose como un potencial biomarcador para la detección precoz de la EA.

Mattsson et al. (31) diseñaron un estudio de cohortes para objetivar si existía una asociación longitudinal entre el neurofilamento de cadena ligera (NfL) plasmático y las características *básicas* de la EA. Siguió a 1.583 pacientes; 401 CS; 855 con DCL y 327 con pDA durante 11 años, determinando anualmente el nivel plasmático de NfL. Observaron así un incremento significativo anual del nivel plasmático de NfL en todos los grupos ($p < 0'05$); más notorio en pacientes con DCL en comparación con sujetos CS ($p < 0'001$) y en pacientes con pDA en contraste tanto con sujetos CS ($p = 0'02$) como con pacientes con DCL ($p = 0'04$). La longitudinalidad del nivel plasmático de NfL en pacientes con DCL se correlacionó significativamente con todas las características *básicas* de la EA: los niveles de A β 42, p-tau y t-tau en LCR ($p = 0'01$, $p \leq 0'001$ y $p \leq 0'001$, respectivamente); la alteración estructural en RM ($p \leq 0'001$): volumen hipocampal y ventricular lateral así como grosor de la corteza entorrinal; giro temporal medio e inferior y giro fusiforme; el hipometabolismo por FDG-PET de la corteza cingular ($p \leq 0'001$) y el nivel de deterioro cognitivo ($p \leq 0'001$). Estos hallazgos

sugieren que el NfL plasmático, sin ser específico de la EA, es un biomarcador dinámico a lo largo del *Continuum* de la EA, permitiendo monitorizar la neurodegeneración asociada al avance de la misma.

Rodríguez et al. (32) elaboraron un estudio de cohortes para objetivar si la determinación previa en plasma de la proteína tau fosforilada en treonina 181 (p-tau181) podría predecir la inevitable confirmación neuropatológica de la EA y discriminar eficazmente entre pacientes con EA y sin EA. Evaluaron la cognición de 115 pacientes en tres puntos temporales: 8, 4 y 2 años antes de la confirmación neuropatológica post-mortem de la EA. Simultáneamente, extrajeron muestras de sangre para cuantificar los niveles plasmáticos de p-tau181, pudiendo examinar el plasma de 83 individuos en los tres puntos temporales; 17 individuos en dos puntos temporales y 15 individuos en un punto temporal. En los tres puntos temporales, los niveles de p-tau181 plasmática fueron significativamente más altos en pacientes con pDA en contraste con sujetos cognitivamente sanos (CS) (*timepoint 1*, $p=0'001$; *timepoint 2*, $p<0'0001$; *timepoint 3*, $p<0'0001$), pero no así comparados con pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL). A su vez, evaluando los cambios longitudinales de p-tau181 plasmática observaron que los niveles de dicho biomarcador incrementaron significativamente en los tres puntos temporales en pacientes con diagnóstico neuropatológico de EA ($p=0'0006$). Asimismo, demostraron que la determinación de p-tau181 plasmática 8 años antes de la confirmación neuropatológica de la EA podría discriminar a los pacientes con deterioro cognitivo por EA de pacientes sin EA (AUC=97'4%, IC 95%=94'1–100%) y de sujetos CS (AUC=92'1%, IC 95%=82'4–100%). Estos hallazgos sugieren que en aquellas clínicas no especializadas que carezcan de disponibilidad para la realización de punción lumbar o PET, la determinación rutinaria en plasma de p-tau181 podría emplearse como herramienta costoefectiva y rápida para aumentar la confianza al administrar tratamiento sintomático a pacientes con *probable* demencia por EA (pDA) o para informar mejor sobre el manejo de dichos pacientes. De manera alternativa, podría utilizarse en la práctica clínica o en los ensayos clínicos como un primer cribado para seleccionar aquellos pacientes, que si lo precisasen, se someterían a la confirmación de la EA por análisis de LCR o PET.

Wang et al. (33) diseñaron un estudio de cohortes para evaluar la eficacia de la p-tau181 plasmática como herramienta predictiva de la EA. En función de los niveles de $A\beta_{1-42}$ en LCR, dividieron los 767 participantes en 5 subgrupos: sujetos CS-; EA preclínica; DCL-; EA prodrómica y pDA+ y los siguieron retrospectivamente durante 17 años. Hallaron el nivel más alto de p-tau181 plasmática en los pacientes con pDA+, seguida de los pacientes con EA prodrómica y EA preclínica, obteniendo los pacientes con DCL- los niveles más bajos ($p < 0'05$); sin encontrar diferencias significativas entre pacientes con DCL- y sujetos CS-. Decidieron investigar la asociación longitudinal del nivel plasmático de p-tau181 con los biomarcadores ATN de la EA en LCR; múltiples dominios cognitivos y el volumen hipocampal por RM. En toda la cohorte el nivel plasmático de p-tau181 se correlacionó longitudinalmente con la disminución de la cognición global; función ejecutiva, memoria; lenguaje y funcionamiento visoespacial ($p < 0'05$); con los biomarcadores ATN en LCR ($p < 0'05$) y el volumen hipocampal ($p < 0'05$). Mediante la curva de supervivencia de Kaplan-Meier demostraron que los sujetos CS y con DCL con niveles altos de p-tau181 plasmática asociaron un mayor riesgo de progresión a demencia en contraste con aquellos con niveles más bajos (log-rank $p < 0'0001$). Estos hallazgos apoyan la determinación en plasma de p-tau181 como biomarcador costoefectivo y poco invasivo para la detección precoz de la EA.

Shen et al. (34) elaboraron un estudio de cohortes para evaluar el potencial de la p-tau181 plasmática en la predicción tanto de la patología cerebral $A\beta$ y τ como de la neurodegeneración asociada a la EA tomando como referencia los hallazgos en el $A\beta$ -PET, τ -PET y el FDG-PET, respectivamente. Incluyeron 1.189 participantes procedentes de la base de datos *The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)*; 1.060 con datos procedentes de $A\beta$ -PET; 195 de τ -PET y 1.805 de FDG-PET. Posteriormente, en función de la cognición global, fueron agrupados en sujetos CS, pacientes con DCL y pDA. Los pacientes con DCL fueron a su vez subdivididos en DCL_{sta} y DCL_{prog} si tras 2 años desde la primera determinación plasmática de p-tau181 habían progresado a pDA. Hallaron tanto una correlación significativa entre la p-tau181 plasmática y la intensidad de señal en $A\beta$ -PET ($p < 0'0001$); τ -PET ($p = 0'0003$) y el FDG-PET ($p < 0'0001$) como un aumento significativo de dicho biomarcador a lo largo del

Continuum de la EA ($p < 0'0001$); pacientes con pDA y DCL_{prog} presentaron niveles más elevados de p-tau181 plasmática en contraste con DCL_{sta} y sujetos CS ($p < 0'0001$). Individuos con niveles plasmáticos anormales de p-tau181 (> 18.85 pg/ml) al inicio, mostraron un mayor riesgo de progresar en la patología A β cerebral determinada por A β -PET (HR=2'32, IC 95%=1'32–4'08) y en la neurodegeneración evaluada por FDG-PET (HR=3'21, IC 95%=2'06–5'01). Ante estos hallazgos, la determinación de los niveles de p-tau181 en plasma podría utilizarse como prueba práctica y preliminar para la detección de la patología subyacente a la EA; para diferenciar la EA de otras enfermedades neurodegenerativas; para el cribado de la EA y en la monitorización de ensayos clínicos de terapias modificadoras de enfermedad.

Moscoso et al. (35) diseñaron un estudio de cohortes para evaluar la relación entre la trayectoria temporal del nivel plasmático de p-tau181 y la progresión espacio-temporal observada tanto en A β -PET y τ -PET como en los biomarcadores ATN en LCR. Incluyeron 1.067 participantes del ADNI clasificados según cognición global con al menos una determinación en plasma de p-tau181 y un A β -PET donde 864 también tenían determinaciones disponibles de A β_{1-42} y p-tau181 en LCR. En cuanto al tiempo de seguimiento, analizaron anualmente la p-tau181 plasmática de 938 participantes durante una mediana de 2'9 años; evaluaron el depósito de A β por A β -PET de 728 participantes cada 2 años durante una mediana 4 años; examinaron el depósito de τ -PET de 156 participantes durante una media de 6'1 años y extrajeron LCR de 410 participantes cada 2 años durante una mediana de 3'3 años. Así, hallaron una asociación longitudinal significativa entre los niveles plasmáticos de p-tau181 y la acumulación de A β en el A β -PET tanto en pacientes con DCL ($p < 0'001$) como en sujetos CS ($p < 0'001$). Tanto el nivel basal como el aumento longitudinal del nivel plasmático de p-tau181 se asoció con la *futura* agregación de τ en τ -PET 6 años más tarde ($p < 0'001$). Además, incrementos longitudinales de los niveles plasmáticos de p-tau181 se correlacionaron con aumentos longitudinales de los niveles de p-tau181 en LCR ($p < 0'001$). Estos resultados, sugieren que p-tau 181 plasmática refleja características de la patología τ íntimamente relacionadas con la patología A β fibrilar y que podría predecir el proceso de agregación de los

ovillos neurofibrilares de τ varios años antes que se establezca la patología τ ; posicionándose como potencial biomarcador del diagnóstico precoz de la EA.

Chatterjee et al. (36) diseñaron un estudio de cohortes. Por un lado, compararon la capacidad predictiva conjunta y entre sí del cociente $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$, p-tau181, GFAP y NFL en plasma sobre la presencia ($A\beta+$) o ausencia ($A\beta-$) de depósito extracelular patológico de $A\beta$ por PET- $A\beta$. Por otra parte, evaluaron los cambios longitudinales en los niveles del cociente $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$, p-tau181, proteína glial fibrilar ácida (GFAP) y NfL plasmáticos y su asociación con el progresivo deterioro cognitivo y la del depósito $A\beta$ por $A\beta$ -PET como a lo largo del *Continuum* de la EA. Incluyeron 225 participantes de la cohorte *Australian Imaging, Biomarker & Lifestyle Flagship Study of Ageing (AIBL)* y los siguieron durante 36 meses. Sin embargo, solamente dispusieron de los niveles plasmáticos de los biomarcadores a estudio de dichos 225 individuos a los 0 meses. Mientras, a los 18 meses y 36 meses, tuvieron 176 y 175 muestras disponibles, respectivamente. Hallaron niveles plasmáticos significativamente disminuidos del cociente $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ en sujetos CS $A\beta+$; DCL $A\beta+$ y pDA $A\beta+$ en contraposición con CS $A\beta-$ ($p<0'0001$) y DCL $A\beta-$ ($p<0'0001$) y niveles significativamente aumentados tanto de p-tau181 como GFAP en sujetos CS $A\beta+$; DCL $A\beta+$ y pDA $A\beta+$ en contraste con CS $A\beta-$ ($p<0'0001$ y $p<0'0001$, respectivamente) y DCL $A\beta-$ ($p<0'0001$ y $p<0'0005$, respectivamente). Asimismo, observaron niveles significativamente aumentados de NfL tanto en pacientes con DCL $A\beta+$ en comparación con sujetos CS $A\beta-$ ($p=0'014$) y pacientes con DCL $A\beta-$ ($p=0'031$) como en pacientes con pDA $A\beta+$ comparados con sujetos CS $A\beta-$ ($p<0'0001$), CS $A\beta+$ ($p<0'005$), DCL $A\beta-$ ($p<0'001$) y DCL $A\beta+$ ($p=0'049$). Individualmente, la p-tau181 plasmática obtuvo equivalente o incluso mejor rendimiento diagnóstico en la predicción del status $A\beta$ -PET que el resto de los biomarcadores plasmáticos (CS $A\beta-$ vs CS $A\beta+$: AUC=0'805, NfL: $p<0'001$; CS $A\beta+$ vs DCL $A\beta+$: AUC=0'858, GFAP: $p=0'019$, NfL: $p<0'001$; CS $A\beta-$ vs pDA $A\beta+$: AUC=0'920, cociente $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$: $p<0'036$, NfL: $p=0'023$; DCL $A\beta-$ vs DCL $A\beta+$: AUC=0'902, GFAP: $p<0'01$, NfL: $p<0'0001$; DCL $A\beta-$ vs pDA $A\beta+$: AUC=0'957, cociente $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$: $p=0'03$, NfL: $p<0'0001$). A su vez, el panel de biomarcadores con cociente $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$, p-tau181, GFAP y NFL obtuvo equivalente o incluso mejor rendimiento diagnóstico en la predicción del status

A β -PET que cada biomarcador por separado (CS A β - vs CS A β +: AUC=0'898, cociente A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀: $p=0'016$, p-tau181: $p<0'01$, GFAP: $p<0'001$, NfL: $p<0'0001$; CS A β - vs pDA A β +: AUC=0'958, cociente A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀: $p<0'0001$, GFAP: $p<0'01$, NfL: $p<0'0001$; DCL A β - vs DCL A β +: AUC=0'941, cociente A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀: $p=0'011$, GFAP: $p<0'001$, NfL: $p<0'0001$; DCL A β - vs pDA A β +: AUC=0'967, cociente A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀: $p<0'01$, p-tau181: $p<0'01$, GFAP: $p<0'012$, NfL: $p<0'001$). Para analizar la asociación longitudinal de dichos biomarcadores con el deterioro cognitivo progresivo, de los 225 participantes incluidos en este estudio longitudinal, seleccionaron, según su cognición global, 176 individuos: 120 CS, 27 con DCL y 29 con pDA A β +, siendo los pacientes con pDA únicamente escogidos si presentaban un status PET-A β +. Así, observaron alteraciones tanto del cociente A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀, p-tau181 y GFAP en pacientes con DCL en comparación con sujetos CS ($p=0'024$, $p\leq 0'01$ y $p<0'01$ respectivamente) como de GFAP y NFL en pacientes con pDA en contraste con sujetos CS ($p=0'049$ y $p<0'001$, respectivamente). Además, hallaron asociación entre niveles disminuidos del cociente A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀ y el deterioro cognitivo progresivo ($p<0'001$) así como entre niveles aumentados de p-tau181, GFAP y NFL y el deterioro de la cognición global ($p<0'001$, $p=0'02$ y $p=0'019$ respectivamente). Prospectivamente, niveles disminuidos del cociente A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀ y niveles aumentados de p-tau181 y GFAP se asociaron con la carga A β por A β -PET ($p<0'002$). Así, estos hallazgos sugieren que el cociente A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀, p-tau181, GFAP y NFL plasmáticos están alterados transversal y longitudinalmente en el transcurso del *Continuum* de la EA y están asociados con el progresivo deterioro cognitivo y aumento de la acumulación extracelular patológica de A β por A β -PET; proporcionando evidencia sobre el potencial de dichos biomarcadores plasmáticos en la contribución al diagnóstico y pronóstico de la EA.

Brosseron et al. (37) realizaron un estudio de cohortes con ánimo de investigar en mayor profundidad biomarcadores inflamatorios experimentales en suero de pacientes con riesgo de desarrollar EA, en especial de pacientes con deterioro cognitivo subjetivo, y evaluar la relación de dichos biomarcadores tanto con sus correspondientes determinaciones en LCR como con los biomarcadores ATN en LCR; el volumen y grosor de las 6 regiones de Braak por RM y el rendimiento

cognitivo. Las 6 regiones Braak incluyen las siguientes estructuras: I: corteza entorrinal; II: hipocampo; III: amígdala, cortezas fusiforme y parahipocampal, giro lingual; IV: región temporal, córtex cingulado y retrosplenial, ínsula; V: regiones temporal y frontal y VI: área visual, áreas motoras y sensitivas. Siguió a 309 participantes clasificados en función de su desempeño cognoscitivo durante una media de 3'1 años ($\sigma=1'4$ años). Observaron que el receptor tirosina-quinasa de AXL (sAXL); la interleukina-6 (IL-6) y la proteína 1 similar a la quitinasa-3 (YKL-40) fueron los tres biomarcadores inflamatorios séricos más prominentes. Hallaron una elevación significativa de sAXL sérico en sujetos con perfil patológico tanto de A/T ($p<0'003$) como de A/N ($p<0'009$) en LCR que se correlacionó negativamente con el volumen del córtex entorrinal ($p=0'004$) y la función cognitiva ($p=0'003$). La IL-6 sérica se correlacionó negativamente con el volumen del córtex entorrinal ($p=0'004$). El YKL-40 sérico mostró una correlación significativa con los biomarcadores ATN en LCR ($p<0'05$) y fue el único con una asociación negativa con las 6 áreas de Braak; pero no mostró ningún tipo de relación con el perfil cognitivo. Estos resultados sugieren que la determinación en suero de sAXL, IL-6 e YKL-40 se relaciona con diferentes características de la EA. Sin embargo, como los biomarcadores inflamatorios séricos no reflejaron sus niveles correspondientes en LCR, es preciso interpretar dichos biomarcadores dependiendo de la biología específica y el origen celular de la proteína respectiva.

3.3. ANÁLISIS DEL RIESGO DE SESGO Y CALIDAD DE LA EVIDENCIA

En las **Tablas 3 y 4**, se puede apreciar los resultados de la evaluación del riesgo de sesgos de cada uno de los estudios incluidos en la presente revisión sistemática. En el estudio de validación diagnóstica preliminar, se concluye que el estudio presenta “riesgo de sesgo” o “inquietudes sobre su aplicabilidad” pues puntúa con “poco claro” en uno de los cuatro dominios. En los estudios de cohortes, los resultados indican que los 10 artículos incluidos presentan riesgo de sesgo bajo.

En cuanto a la calidad de la evidencia, se observa en la **Tabla 5** que la amplia mayoría de estudios se catalogan como 2++, a excepción de 1 cuya calidad resultó menor (2+).

Teniendo presente lo expuesto, y conforme a los grados de recomendación SIGN, las recomendaciones de esta revisión podrían catalogarse como grado B.

Tabla 3.

Análisis del riesgo de sesgos según la escala QUADAS-2 para estudios de precisión diagnóstica.

		Selección de pacientes	Prueba índice	Prueba de referencia	Flujo y tiempo	¿Riesgo de sesgo o inquietudes sobre su aplicabilidad?
Song et al. (2014) (27)	Riesgo de sesgo	Bajo	Poco claro	Bajo	Bajo	Sí
	Grado de preocupación sobre la aplicabilidad	Bajo	Poco claro	Bajo		

Tabla 4.

Análisis del riesgo de sesgos según la escala NOS para estudios de cohortes.

	Selección	Comparabilidad	Exposición/ Desenlace	Puntos	Riesgo de sesgo
Rembach et al. (2014) (28)	4	2	2	8	Bajo
Shen et al. (2017) (29)	3	2	3	8	Bajo
Pérez-Grijalba et al. (2018) (30)	4	2	3	9	Bajo
Mattsson et al. (2019) (31)	4	2	1	7	Bajo
Rodríguez et al. (2020) (32)	4	2	2	8	Bajo
Wang et al. (2021) (33)	3	2	2	7	Bajo
Shen et al. (2021) (34)	4	2	3	9	Bajo
Moscoso et al. (2021) (35)	4	2	2	8	Bajo
Chatterjee et al. (2022) (36)	4	2	1	7	Bajo
Brosseron et al. (2023) (37)	4	2	2	8	Bajo

Tabla 5.

Evaluación de la calidad de la evidencia de acuerdo al sistema SIGN.

	Calidad de la evidencia
Song et al. (2014) (27)	2+
Rembach et al. (2014) (28)	2++
Shen et al. (2017) (29)	2++
Pérez-Grijalba et al. (2018) (30)	2++
Mattsson et al. (2019) (31)	2++
Rodríguez et al. (2020) (32)	2++
Wang et al. (2021) (33)	2++
Shen et al. (2021) (34)	2++
Moscoso et al. (2021) (35)	2++
Chatterjee et al. (2022) (36)	2++
Brosseron et al. (2023) (37)	2++

4. DISCUSIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) se posiciona como la forma más prevalente de demencia; síndrome progresivo e irreversible altamente incapacitante (1). Aunque el desarrollo de la EA es variable entre los pacientes, pueden distinguirse tres fases como parte de un proceso *Continuum* neurodegenerativo: preclínica, prodrómica y demencia de Alzheimer. Durante la etapa de predemencia, pueden determinarse biomarcadores que reflejen el proceso neuropatológico de la EA. Sin embargo, la mayoría de las herramientas actualmente implementadas con dicho fin son en gran medida invasivas y presentan un alto coste económico (13).

En la presente revisión sistemática, evaluamos la eficacia de los biomarcadores sanguíneos, costoefectivos y poco invasivos, en la detección precoz de la EA esporádica. A su vez, pretendemos valorar su repercusión pronóstica y terapéutica.

Durante los últimos 25 años ha prevalecido la “hipótesis de la cascada amiloide” como sustrato neuropatológico de la EA, constituyendo el estudio de los péptidos β -amiloide ($A\beta$) el enfoque principal de la evaluación del potencial de los biomarcadores asociados a la EA. A través de la *vía amiloidogénica*, cambios en el procesamiento del $A\beta$ y su posterior acumulación extracelular, causarían neurotoxicidad e inducción de la agregación de la proteína tau (τ) anormalmente fosforilada, con la consiguiente neurodegeneración (11).

En este sentido, diversos estudios muestran la utilidad del cociente de las isoformas de 40 y 42 aminoácidos de los péptidos $A\beta$ plasmáticos ($A\beta_{1-42} / A\beta_{1-40}$) en la identificación de pacientes con deterioro cognitivo leve amnésico (aDCL) (EA prodrómica) (30, 36); en la predicción de la progresión hacia demencia, y por tanto, como biomarcador pronóstico del avance del deterioro cognitivo (28, 30, 36), y en la detección de la patología cerebral propia de la EA (30, 36). **Qu et al.** (38) y **Chen et al.** (39) amparan dichos resultados. Ambos estudios reportan el empleo del cociente $A\beta_{1-42} / A\beta_{1-40}$ plasmático, *específico* de la EA, para la identificación de pacientes con aDCL en riesgo de progresión a *probable* demencia de Alzheimer (pDA) (38, 39).

Sin embargo, una potencial limitación de la implementación de los péptidos $A\beta$ como biomarcadores sanguíneos para el diagnóstico precoz de la EA es tanto la

variabilidad en la sensibilidad y especificidad de las pruebas empleadas para su cuantificación como la producción de A β por plaquetas y tejidos no cerebrales, como las células musculares lisas de la pared vascular (38, 39, 40, 41, 42).

Últimamente se ha propuesto que la acumulación de la proteína precursora amiloide (APP) o de su segmento C-terminal tendría un impacto más relevante que la propia acumulación de A β en el desarrollo de la EA. Los péptidos A β son sintetizados a partir de sucesivas escisiones de la APP por β y γ secretasas (*vía amiloidogénica*) (10). En este aspecto, **Shen et al.** (29) evidencian que la actividad enzimática plasmática de la β -secretasa1 se asocia con el riesgo de desarrollar EA y con la actividad de la misma, pudiendo contribuir a predecir la progresión desde EA prodrómica a pDA (29).

Asimismo, recientemente se ha estipulado que el principal factor que subyace al desarrollo y progresión del sustrato neuropatológico de la EA, más que el péptido A β , es la proteína τ (11). Varios estudios reconocen que la cuantificación en plasma de la proteína tau fosforilada en treonina 181 (p-tau181) es apropiada para el diagnóstico precoz de la EA (33, 34, 35, 36) y para la detección de la patología τ subyacente a la EA (34, 35). Igualmente, **Chatterjee et al.** (36) demuestran el potencial de p-tau181 plasmática en la contribución al esclarecimiento del pronóstico del paciente con EA y como reflejo de la acumulación extracelular patológica de A β (36). **Shen et al.** (34) reportan la utilidad de p-tau181 plasmática para diferenciar la EA de otras enfermedades neurodegenerativas y para la monitorización en ensayos clínicos de terapias modificadoras de enfermedad (34). Asimismo, **Janelidze et al.** (43) apoyan estos hallazgos. Muestran la precisión de p-tau181 plasmática, sustrato *propio* de la EA, en el diagnóstico diferencial de la EA y como biomarcador pronóstico de la EA (43). No obstante, **Rodríguez et al.** (32) plantean un enfoque más realista, al menos a corto plazo, sobre la aplicabilidad de p-tau181 plasmática. Exponen la utilidad de la misma como primer cribado para seleccionar aquellos pacientes, que si lo precisasen, se someterían a la confirmación de la EA por análisis de líquido cefalorraquídeo o PET. Igualmente, dotan al empleo de p-tau181 plasmática de una perspectiva universal. Constatan que la determinación rutinaria de p-tau181 plasmática en aquellas clínicas no especializadas permitiría

informar mejor sobre el manejo de los pacientes con pDA y aumentaría la confianza al administrarles tratamiento sintomático (32).

Aparte de biomarcadores que reflejen la patología cerebral *específica* de la EA, es necesaria la identificación y desarrollo de biomarcadores que reflejen procesos generales como la neuroinflamación concomitante y la neurodegeneración con el objetivo de aumentar la precisión diagnóstica de los biomarcadores y potenciar su uso como predictores de desarrollo y progresión de la EA (23).

En este aspecto, **Mattsson et al.** (31) demuestran que el neurofilamento de cadena ligera (NfL) plasmático, sin ser específico de la EA, es un biomarcador dinámico a través del *Continuum* de la EA, permitiendo monitorizar la neurodegeneración asociada al avance de la misma (31). Asimismo, **Chatterjee et al.** (36) evidencian la asociación del NfL con el progresivo deterioro cognitivo; la acumulación extracelular patológica de A β y su potencial en la contribución al diagnóstico y pronóstico de la EA (36).

La neuroinflamación juega, a su vez, un papel fundamental tanto en el desarrollo como en la progresión de la EA. Producto de la alteración en el funcionamiento adecuado de la microglía; macrófagos residentes del sistema nervioso central, motiva la progresión de la patología τ y, consecuentemente de la neurodegeneración y el deterioro cognitivo (44, 45). Varios artículos se centran en el estudio de potenciales biomarcadores inflamatorios plasmáticos (27, 36) y séricos (37).

Song et al. (27) mostraron el potencial de la afamina y la región C de la cadena mu de la inmunoglobulina (IGHM) plasmáticas en el diagnóstico precoz de la EA (27). **Brosseron et al.** (37) demuestran la relación del receptor tirosina-quinasa de AXL (sAXL); la interleukina-6 (IL-6) y la proteína 1 similar a la quitinasa-3 (YKL-40) séricas con diferentes características de la EA: biomarcadores *amyloid tau neurodegeneration* (A β ₁₋₄₂, p-tau y t-tau) y alteraciones volumétricas cerebrales estructurales (37). **Chatterjee et al.** (36) constatan la asociación de la proteína fibrilar glial ácida (GFAP) con la progresión del deterioro de la cognición global; la acumulación extracelular patológica de A β y su potencial colaboración como herramienta diagnóstica y pronóstica de la EA (36).

Conviene enfatizar que **Chatterjee et al.** (36) no solo demuestran el potencial individual del cociente $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$, p-tau181; GFAP y NFL plasmáticos como herramientas predictivas del depósito extracelular patológico de la EA, con especial atención a la utilidad de p-tau181 plasmática, sino que evidencian que la combinación de dichos biomarcadores ofrece similar o incluso mejor rendimiento en la predicción de la carga $A\beta$ detectada por $A\beta$ -PET (36).

En un marco similar, **Silva-Spínola et al.** (46) y **Thijssen et al.** (47) demuestran el potencial de la combinación de GFAP, NfL y p-Tau181 plasmáticos como herramienta pronóstica de progresión a pDA en pacientes con DCL (46,47).

4.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En primer lugar, una de las principales limitaciones del estudio es el reducido número de artículos incluidos como resultado de los estrictos criterios de inclusión y exclusión que permitieran obtener información exclusiva de un subtipo concreto de pacientes con EA esporádica.

En segundo lugar, otras limitaciones a destacar de esta revisión son el empleo de tan solo 2 bases de datos o la exclusión de artículos publicados en idiomas diferentes al español, inglés o francés. En consecuencia, estudios de potencial relevancia podrían haberse quedado sin revisar.

Asimismo, otra limitación inherente de las revisiones sistemáticas de la literatura es el sesgo de publicación. Este tipo de sesgo de selección consiste en la alteración de los resultados obtenidos debido a la tendencia de publicar más aquellos artículos cuyos resultados concluyen a favor de la hipótesis planteada; pudiendo sobreestimar el efecto o la asociación que se estudia.

Una vez analizado cada artículo objetivo de la presente revisión, se identificaron nuevas posibles limitaciones que podrían haber modificado los resultados finales. Primeramente, la ausencia de diagnóstico neuropatológico confirmatorio de la EA. A excepción de un artículo (34), el resto de los estudios basan el diagnóstico de la EA en una *probabilidad* (pDA) (27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37) no pudiendo descartar la asociación de otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con el detrimento de la cognición global como

son la demencia frontotemporal; por cuerpos de Lewy; vascular o la angiopatía amiloide.

Otra limitación que cabe señalar reside en la heterogeneidad del proceso de selección y clasificación de los participantes dentro del *Continuum* de la EA. Una considerable pluralidad fundamenta el diagnóstico de EA, exclusivamente, en criterios clínicos consensuados (27, 28, 29, 30, 31, 32, 35, 37); siendo preciso destacar que tan solo 2 artículos (27, 30) especifican que el deterioro cognitivo leve sea amnésico y por tanto, característico de la EA. En cambio, otros estudios emplean parámetros adicionales evaluados a partir de pruebas de neuroimagen funcional (33, 34, 36) así como del análisis de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo que reflejan las lesiones elementales asociadas a la EA ($A\beta$, τ , pérdida sináptica y neuronal) (33). En principio, estos autores parecen aproximarse mejor a esa *probabilidad*, pues la objetivación de dichas lesiones en neuroimagen funcional o LCR forma parte del sistema de clasificación biológica ATN (biomarcadores), prueba de referencia en el diagnóstico de la EA. Así, a pesar de que varios estudios (27, 28, 29, 30, 31, 32, 35, 37) no utilicen dicha información complementaria en la distribución inicial de pacientes a través del *Continuum* de la EA, la gran mayoría se beneficia de dichos parámetros para contrastar sus resultados (28, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 37). Asimismo, algunos emplean la neuroimagen estructural para evaluar la gradual pérdida sináptica y neuronal (atrofia) asociada a la EA (31, 33, 37).

Por otro lado, otra limitación a destacar es la ausencia de tiempo de seguimiento necesario para el desarrollo de pDA, con excepción de cuatro artículos (28, 29, 30, 34) o la carencia en la homogeneidad del ajuste por variables de confusión de los principales factores de riesgo de la EA: edad avanzada, sexo femenino y genotipo *APOE4*. A pesar de que todos, con excepción de un artículo (27) que emplea un análisis univariante, ajusten los respectivos análisis estadísticos por el principal factor de riesgo asociado a la EA (edad avanzada), algunos permiten que las variables sexo femenino (27, 30, 32) o presencia del alelo *APOE4* (27, 29, 31, 32, 35) actúen como factores de confusión, distorsionando la asociación del progresivo deterioro cognitivo con los niveles plasmáticos de los biomarcadores estudiados.

Siguiendo en la misma línea, otra potencial limitación sería que, con excepción de un artículo (27), los autores no informan del tipo de tratamiento de los pacientes con pDA. Por tanto, aunque seguramente la mayoría de los pacientes reciban tratamiento sintomático con anticolinesterásicos (galantamina, rivastigmina y donepezilo), no podemos determinar la influencia que estos tendrían en la cuantificación de los biomarcadores plasmáticos analizados.

4.2. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA FUTURA

Pese al esfuerzo invertido en el esclarecimiento de la fisiopatología subyacente a la EA, la forma más prevalente de demencia sigue sin disponer de herramientas diagnósticas *específicas* de aplicabilidad universal; poco invasivas y costoefectivas, para la detección de pacientes en fase de predemencia. Asimismo, no se han desarrollado terapias modificadoras de enfermedad con resultados clínicamente significativos.

Desde que en 2011 la EA adopta un enfoque biológico con la incorporación de los biomarcadores a los criterios diagnósticos de la misma, surge el afán de detectar y abordar precozmente la EA dentro de un proceso *Continuum* neurodegenerativo. Los resultados obtenidos en la presente revisión pretenden contribuir a dicha causa; sugiriendo el amplio potencial de los biomarcadores plasmáticos en el diagnóstico precoz de la EA y como marcadores pronóstico del progresivo detrimento cognoscitivo asociado a la EA.

Todavía es pronto para la implementación, en la práctica clínica, de biomarcadores sanguíneos de alto rendimiento diagnóstico que permitan señalar y discriminar aquellos pacientes con deterioro cognitivo leve por EA (EA prodrómica). Sin embargo, los resultados aquí mostrados indican que vamos por el buen camino.

Es fundamental seguir investigando y contrastando el potencial de biomarcadores tanto plasmáticos como séricos de la EA que permitan el diagnóstico en la etapa prodrómica y susciten el desarrollo de terapias modificadoras de la historia natural de la EA, permitiendo alargar la supervivencia de dichos pacientes. Así, trabajaremos en transformar la causa más frecuente de demencia a escala mundial en una patología que permita preservar la autonomía del paciente con EA.

5. CONCLUSIONES

La presente revisión proporciona una visión global acerca del potencial de los biomarcadores sanguíneos en el diagnóstico de la EA.

El cociente $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$, p-tau181 y NfL son los biomarcadores plasmáticos que han exhibido mayor potencial para ser aplicados en la práctica clínica y detectar a pacientes con EA esporádica en la etapa prodrómica; donde el detrimento de la función cognoscitiva permite al paciente funcionar independientemente en la vida diaria. También han demostrado la posibilidad de predecir el desarrollo gradual de deterioro cognitivo y la progresión a *probable* demencia de Alzheimer.

No obstante, no se ha podido determinar si dichos biomarcadores suscitarían el desarrollo de terapias modificadoras de enfermedad, que aplicadas en la fase de predemencia, ofrecerían resultados clínicamente significativos en la calidad y cantidad de vida de los pacientes con EA.

A pesar de estos resultados potencialmente prometedores, es preciso continuar investigando biomarcadores sanguíneos que apoyen, confirmen e incrementen la evidencia disponible hasta el momento.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Med Clin North Am.* 2019; 103(2):263-93.
2. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2021; 397(10284):1577-90.
3. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1161.
4. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 2020; 25(24):5789.
5. Grøntvedt GR, Schröder TN, Sando SB, White L, Bråthen G, Doeller CF. Alzheimer's disease. *Current Biology.* 2018; 28(11):R645-9.
6. Iqbal K, Liu F, Gong CX. Alzheimer Disease Therapeutics: Focus on the Disease and Not Just Plaques and Tangles. *Biochem Pharmacol.* 2014; 88(4):631-9.
7. Serrano-Pozo A, Growdon JH. Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable? *J Alzheimers Dis.* 2019; 67(3):795-819.
8. Koehler PJ, Jennekens FGI. Vinken and Bruyn's Handbook of Clinical Neurology. *J Hist Neurosci.* 2008; 17(1):46-55.
9. Fernández M, Gramunt N, Blanco E, Molinuevo JL, Zarranz JJ. Demencia. En: Zarranz JJ, director. *Neurología.* 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 659-92.
10. Hefter D, Ludewig S, Draguhn A, Korte M. Amyloid, APP, and Electrical Activity of the Brain. *J Hist Neurosci.* 2020; 26(3):231-51.
11. Kametani F, Hasegawa M. Reconsideration of Amyloid Hypothesis and Tau Hypothesis in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2018; 12:25.
12. Koller EJ, Ibanez KR, Vo Q, McFarland KN, Gonzalez De La Cruz E, Zobel L, et al. Combinatorial model of amyloid β and tau reveals synergy between

- amyloid deposits and tangle formation. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2022; 48(2):e12779.
13. Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, Sabbagh MN, Rubino I. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021; 8(3):371-86.
 14. Chakraborty S, Lennon JC, Malkaram SA, Zeng Y, Fisher DW, Dong H. Serotonergic System, Cognition, and BPSD in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2019; 704:36-44.
 15. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. *Am J Med.* 2018; 131(10):1161-9.
 16. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2020; 18(11):1106-25.
 17. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell J.* 2019; 179(2):312-39.
 18. Strimbu K, Tavel JA. What are Biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS.* 2010; 5(6):463-6.
 19. Lloret A, Esteve D, Lloret MA, Cervera-Ferri A, Lopez B, Nepomuceno M, et al. When Does Alzheimer's Disease Really Start? The Role of Biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(22):5536.
 20. Arango V SS. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Rev Fac Nac Salud Pública.* 2012; 30(1):75-82.
 21. Hane FT, Robinson M, Lee BY, Bai O, Leonenko Z, Albert MS. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment. *J Alzheimers Dis.* 2017; 57(3):645-65.
 22. Zetterberg H, Blennow K. Moving fluid biomarkers for Alzheimer's disease from research tools to routine clinical diagnostics. *Mol Neurodegener.* 2021; 16:10.

23. Sato C, Barthélemy NR, Mawuenyega KG, Patterson BW, Gordon BA, Jockel-Balsarotti J, et al. Tau Kinetics in Neurons and the Human Central Nervous System. *Neuron*. 2018; 98(4):861-4.
24. Molinuevo JL, Ayton S, Batrla R, Bednar MM, Bittner T, Cummings J, et al. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta Neuropathol*. 2018; 136(6):821-53.
25. Villa C, Lavitrano M, Salvatore E, Combi R. Molecular and Imaging Biomarkers in Alzheimer's Disease: A Focus on Recent Insights. *J Pers Med*. 2020; 10(3):61.
26. 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(6):484-96.
27. Song F, Poljak A, Kochan NA, Raftery M, Brodaty H, Smythe GA, et al. Plasma protein profiling of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease using iTRAQ quantitative proteomics. *Proteome Sci*. 2014; 12(1).
28. Rembach A, Watt AD, Wilson WJ, Villemagne VL, Burnham SC, Ellis KA, et al. Plasma amyloid- β levels are significantly associated with a transition toward Alzheimer's disease as measured by cognitive decline and change in neocortical amyloid burden. *J Alzheimers Dis*. 2014; 40(1):95-104.
29. Shen Y, Wang H, Sun Q, Yao H, Keegan AP, Mullan M, et al. Increased Plasma Beta-Secretase 1 May Predict Conversion to Alzheimer's Disease Dementia in Individuals With Mild Cognitive Impairment. *Biol Psychiatry*. 2018; 83(5):447-55.
30. Pérez-Grijalba V, Romero J, Pesini P, Sarasa L, Monleón I, San-José I, et al. Plasma A β 42/40 Ratio Detects Early Stages of Alzheimer's Disease and Correlates with CSF and Neuroimaging Biomarkers in the AB255 Study. *J Prev Alzheimers Dis*. 2019; 6(1):34-41.

31. Mattsson N, Cullen NC, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K. Association between Longitudinal Plasma Neurofilament Light and Neurodegeneration in Patients with Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2019; 76(7):791-9.
32. Lantero Rodriguez J, Karikari TK, Suárez-Calvet M, Troakes C, King A, Emersic A, et al. Plasma p-tau181 accurately predicts Alzheimer's disease pathology at least 8 years prior to post-mortem and improves the clinical characterisation of cognitive decline. *Acta Neuropathol.* 2020; 140(3):267-78.
33. Wang YL, Chen J, Du ZL, Weng H, Zhang Y, Li R, et al. Plasma p-tau181 Level Predicts Neurodegeneration and Progression to Alzheimer's Dementia: A Longitudinal Study. *Front Neurol.* 2021; 12:695696
34. Shen XN, Huang YY, Chen SD, Guo Y, Tan L, Dong Q, et al. Plasma phosphorylated-tau181 as a predictive biomarker for Alzheimer's amyloid, tau and FDG PET status. *Trans Psychiatry.* 2021; 11(1).
35. Moscoso A, Grothe MJ, Ashton NJ, Karikari TK, Rodriguez JL, Snellman A, et al. Time course of phosphorylated-tau181 in blood across the Alzheimer's disease spectrum. *Brain.* 2021; 144(1):325-39.
36. Chatterjee P, Pedrini S, Doecke JD, Thota R, Villemagne VL, Doré V, et al. Plasma A β 42/40 ratio, p-tau181, GFAP, and NfL across the Alzheimer's disease continuum: A cross-sectional and longitudinal study in the AIBL cohort. *Alzheimers Dement.* 2022; 19(4):1117-34.
37. Brosseron F, Maass A, Kleindam L, Ravichandran KA, Kolbe CC, Wolfsgruber S, et al. Serum IL-6, sAXL, and YKL-40 as systemic correlates of reduced brain structure and function in Alzheimer's disease: results from the DELCODE study. *Alzheimers Res Ther.* 2023; 15(1).
38. Qu Y, Ma YH, Huang YY, Ou YN, Shen XN, Chen SD, et al. Blood biomarkers for the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021; 128:479-86.

39. Chen TB, Lee YJ, Lin SY, Chen JP, Hu CJ, Wang PN, et al. Plasma A β 42 and Total Tau Predict Cognitive Decline in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Sci Rep.* 2019; 9(1).
40. Janelidze S, Stomrud E, Palmqvist S, Zetterberg H, van Westen D, Jeromin A, et al. Plasma β -amyloid in Alzheimer's disease and vascular disease. *Sci Rep.* 2016; 6(1):26801.
41. Hirtz C, Busto GU, Bennys K, Kindermans J, Navucet S, Tiers L, et al. Comparison of ultrasensitive and mass spectrometry quantification of blood-based amyloid biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis in a memory clinic cohort. *Alzheimers Res Ther.* 2023; 15 (1).
42. Gra Menéndez S, Padrón Pérez N, Llibre Rodríguez JJ. Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Rev Cubana Inv Bioméd.* 2002; 21 (4):253-61.
43. Janelidze S, Mattsson N, Palmqvist S, Smith R, Beach TG, Serrano GE, et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. *Nat Med.* 2020; 26(3):379-86.
44. Newcombe EA, Camats-Perna J, Silva ML, Valmas N, Huat TJ, Medeiros R. Inflammation: the link between comorbidities, genetics, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2018; 15(1):276.
45. Gerrits E, Brouwer N, Kooistra SM, Woodbury ME, Vermeiren Y, Lambourne M, et al. Distinct amyloid- β and tau-associated microglia profiles in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2021; 141(5):681-96.
46. Silva-Spínola A, Lima M, Leitão MJ, Bernardes C, Durães J, Duro D, et al. Blood biomarkers in mild cognitive impairment patients: Relationship between analytes and progression to Alzheimer disease dementia. *Eur J Neurol.* 2023; 00:1-9.

47. Thijssen EH, Verberk IMW, Kindermans J, Abramian A, Vanbrabant J, Ball AJ, et al. Differential diagnostic performance of a panel of plasma biomarkers for different types of dementia. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2022; 14(1):e12285.

7. ANEXOS

ANEXO I. Declaración PRISMA 2020

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
TÍTULO			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (tabla 2).	
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (<i>missing</i>) o incierta.	
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5)).	
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	
	13f	Describa el análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	
RESULTADOS			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1).	
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resume brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	
DISCUSIÓN			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	
	23b	ArgUMENTE las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	
	23c	ArgUMENTE las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	
	23d	ArgUMENTE las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	

ANEXO II. Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for Cohort Studies

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community ✱
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community ✱
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort ✱
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) ✱
 - b) structured interview ✱
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes ✱
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) ✱
 - b) study controls for any additional factor ✱ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment ✱
 - b) record linkage ✱
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✱
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for ✱
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ✱
 - c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

ANEXO III. Quality Assessment Tool for Diagnostic Accuracy Studies.

DOMAIN 1: PATIENT SELECTION	
A. Risk of Bias	
Describe methods of patient selection:	
❖ Was a consecutive or random sample of patients enrolled?	Yes/No/Unclear
❖ Was a case-control design avoided?	Yes/No/Unclear
❖ Did the study avoid inappropriate exclusions?	Yes/No/Unclear
Could the selection of patients have introduced bias?	RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR
B. Concerns regarding applicability	
Describe included patients (prior testing, presentation, intended use of index test and setting):	
Is there concern that the included patients do not match the review question?	CONCERN: LOW/HIGH/UNCLEAR

DOMAIN 2: INDEX TEST(S)	
If more than one index test was used, please complete for each test.	
A. Risk of Bias	
Describe the index test and how it was conducted and interpreted:	
❖ Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	Yes/No/Unclear
❖ If a threshold was used, was it pre-specified?	Yes/No/Unclear
Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?	RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR
B. Concerns regarding applicability	
Is there concern that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?	CONCERN: LOW /HIGH/UNCLEAR

DOMAIN 3: REFERENCE STANDARD

A. Risk of Bias

Describe the reference standard and how it was conducted and interpreted:

- | | |
|---|----------------|
| ❖ Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? | Yes/No/Unclear |
| ❖ Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? | Yes/No/Unclear |

Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR

B. Concerns regarding applicability

Is there concern that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? CONCERN: LOW /HIGH/UNCLEAR

DOMAIN 4: FLOW AND TIMING

A. Risk of Bias

Describe any patients who did not receive the index test(s) and/or reference standard or who were excluded from the 2x2 table (refer to flow diagram):

Describe the time interval and any interventions between index test(s) and reference standard:

- | | |
|---|----------------|
| ❖ Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? | Yes/No/Unclear |
| ❖ Did all patients receive a reference standard? | Yes/No/Unclear |
| ❖ Did patients receive the same reference standard? | Yes/No/Unclear |
| ❖ Were all patients included in the analysis? | Yes/No/Unclear |

Could the patient flow have introduced bias? RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR

ANEXO IV. Análisis de los sesgos de cada uno de los estudios incluidos en la presente revisión sistemática en función del diseño epidemiológico del estudio.

Song et al. (2014) (27)

DOMAIN 1: PATIENT SELECTION	
A. Risk of Bias	
691 pacientes fueron seleccionados del Sydney Memory and Ageing Study	
❖ Was a consecutive or random sample of patients enrolled?	Yes/No/ Unclear
❖ Was a case-control design avoided?	Yes/No/ Unclear
❖ Did the study avoid inappropriate exclusions?	Yes/No/ Unclear
Could the selection of patients have introduced bias?	RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR
B. Concerns regarding applicability	
Los pacientes fueron clasificados dentro del <i>Continuum</i> de la EA en función del deterioro de la cognición global . Se determinaron los niveles plasmáticos de diferentes proteínas plasmáticas mediante iTRAQs (test a validar) con el objetivo de evaluar el potencial de las mismas en el diagnóstico precoz de la EA.	
Is there concern that the included patients do not match the review question?	CONCERN: LOW/HIGH/UNCLEAR

DOMAIN 2: INDEX TEST(S)	
If more than one index test was used, please complete for each test.	
A. Risk of Bias	
Se utilizaron etiquetas isobáricas (iTRAQ) y métodos proteómicos para identificar posibles biomarcadores plasmáticos de pacientes con DCL y DA. Se cuantificaron los cambios relativos en el nivel de expresión de proteínas en el plasma de 411 sujetos cognitivamente normales, 19 pacientes con EA y 261 pacientes con DCL. El plasma se agrupó en 4 grupos, incluyendo los sujetos CS, pacientes con DA, aDCL y (nDCL). El Western-blot se utilizó para validar los datos de iTRAQ. Las funciones integradas y las interacciones de proteínas se exploraron utilizando WEB basado herramientas bioinformáticas (DAVID v6.7 v STRING v9.0).	
❖ Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	Yes/No/ Unclear
❖ If a threshold was used, was it pre-specified?	Yes/No/ Unclear
Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?	RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR
B. Concerns regarding applicability	
Is there concern that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?	CONCERN: LOW /HIGH/UNCLEAR

DOMAIN 3: REFERENCE STANDARD

A. Risk of Bias

Describe the reference standard and how it was conducted and interpreted:

La evaluación clínica del deterioro cognitivo a partir de criterios clínicos consensuados.

❖ Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes/No/Unclear

❖ Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Yes/No/Unclear

Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: **LOW** /HIGH/UNCLEAR

B. Concerns regarding applicability

Is there concern that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question? CONCERN: **LOW** /HIGH/UNCLEAR

DOMAIN 4: FLOW AND TIMING

A. Risk of Bias

Todos los pacientes se sometieron a la prueba índice. El plasma de los diferentes subgrupos fue evaluado mediante iTRAQ. Se llevaron a cabo tres experimentos iTRAQ (tres réplicas biológicas) y se ejecutaron dos veces (dos réplicas técnicas) por medio de líquido bidimensional cromatográfico (2D LC) de espectrometría de masas en tándem (MS/MS).

❖ Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Yes/No/Unclear

❖ Did all patients receive a reference standard? Yes/No/Unclear

❖ Did patients receive the same reference standard? Yes/No/Unclear

❖ Were all patients included in the analysis? Yes/No/Unclear

Could the patient flow have introduced bias? RISK: **LOW** /HIGH/UNCLEAR

Rembach et al. (2014) (28)

						PUNTOS
SELECTION	Representativeness of the exposed cohort	Truly representative of the average ___ in the community. *	Somewhat representative of the average ___ in the community *	Selected group of users eg nurses, volunteers.		1
	Selection of the non-exposed cohort	Drawn from the same community as the exposed cohort *	Drawn from a different source	No description of the derivation of the non-exposed cohort.		1
	Ascertainment of exposure	Secure record *	Structured interview *	Written self-report	No description	1
	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Yes *	No			1
COMPARABILITY	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Study controls for ___ *	Study controls for any additional factor *			2
EXPOSURE	Assessment of outcome	Independent blind assessment *	Record linkage*	Self-report	No description	1
	Was follow-up long enough for outcomes to occur?	Yes *	No			1
	Adequacy of follow up of cohorts	Complete follow-up all subjects accounted for *	Subjects lost to follow-up unlikely to introduce bias -small number lost % *	Follow-up rate <__% and no description of those lost	No statement	0

Shen et al. (2017) (29)

						PUNTOS
SELECTION	Representativeness of the exposed cohort	Truly representative of the average ___ in the community. *	Somewhat representative of the average ___ in the community *	Selected group of users eg nurses, volunteers.		1
	Selection of the non-exposed cohort	Drawn from the same community as the exposed cohort *	Drawn from a different source	No description of the derivation of the non-exposed cohort.		0
	Ascertainment of exposure	Secure record *	Structured interview *	Written self-report	No description	1
	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Yes *	No			1
COMPARABILITY	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Study controls for ___ *	Study controls for any additional factor *			2
EXPOSURE	Assessment of outcome	Independent blind assessment *	Record linkage*	Self-report	No description	1
	Was follow-up long enough for outcomes to occur?	Yes *	No			1
	Adequacy of follow up of cohorts	Complete follow-up all subjects accounted for *	Subjects lost to follow-up unlikely to introduce bias -small number lost % *	Follow-up rate <__% and no description of those lost	No statement	1

Pérez-Grijalba et al. (2018) (30)

						PUNTOS
SELECTION	Representativeness of the exposed cohort	Truly representative of the average ___ in the community. *	Somewhat representative of the average ___ in the community *	Selected group of users eg nurses, volunteers.		1
	Selection of the non-exposed cohort	Drawn from the same community as the exposed cohort *	Drawn from a different source	No description of the derivation of the non-exposed cohort.		1
	Ascertainment of exposure	Secure record *	Structured interview *	Written self-report	No description	1
	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Yes *	No			1
COMPARABILITY	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Study controls for ___ *	Study controls for any additional factor *			2
EXPOSURE	Assessment of outcome	Independent blind assessment *	Record linkage*	Self-report	No description	1
	Was follow-up long enough for outcomes to occur?	Yes *	No			1
	Adequacy of follow up of cohorts	Complete follow-up all subjects accounted for *	Subjects lost to follow-up unlikely to introduce bias -small number lost % *	Follow-up rate <__% and no description of those lost	No statement	1

Mattsson et al (2019) (31)

						PUNTOS
SELECTION	Representativeness of the exposed cohort	Truly representative of the average ___ in the community. *	Somewhat representative of the average ___ in the community *	Selected group of users eg nurses, volunteers.		1
	Selection of the non-exposed cohort	Drawn from the same community as the exposed cohort *	Drawn from a different source	No description of the derivation of the non-exposed cohort.		1
	Ascertainment of exposure	Secure record *	Structured interview *	Written self-report	No description	1
	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Yes *	No			1
COMPARABILITY	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Study controls for ___ *	Study controls for any additional factor *			2
EXPOSURE	Assessment of outcome	Independent blind assessment *	Record linkage*	Self-report	No description	1
	Was follow-up long enough for outcomes to occur?	Yes *	No			0
	Adequacy of follow up of cohorts	Complete follow-up all subjects accounted for *	Subjects lost to follow-up unlikely to introduce bias -small number lost % *	Follow-up rate <__% and no description of those lost	No statement	0

Rodríguez et al. (2020) (32)

						PUNTOS
SELECTION	Representativeness of the exposed cohort	Truly representative of the average ___ in the community. *	Somewhat representative of the average ___ in the community *	Selected group of users eg nurses, volunteers.		1
	Selection of the non-exposed cohort	Drawn from the same community as the exposed cohort *	Drawn from a different source	No description of the derivation of the non-exposed cohort.		1
	Ascertainment of exposure	Secure record *	Structured interview *	Written self-report	No description	1
	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Yes *	No			1
COMPARABILITY	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Study controls for ___ *	Study controls for any additional factor *			2
EXPOSURE	Assessment of outcome	Independent blind assessment *	Record linkage*	Self-report	No description	1
	Was follow-up long enough for outcomes to occur?	Yes *	No			0
	Adequacy of follow up of cohorts	Complete follow-up all subjects accounted for *	Subjects lost to follow-up unlikely to introduce bias -small number lost % *	Follow-up rate <__% and no description of those lost	No statement	1

Wang et al. (2021) (33)

						PUNTOS
SELECTION	Representativeness of the exposed cohort	Truly representative of the average ___ in the community. *	Somewhat representative of the average ___ in the community *	Selected group of users eg nurses, volunteers.		1
	Selection of the non-exposed cohort	Drawn from the same community as the exposed cohort *	Drawn from a different source	No description of the derivation of the non-exposed cohort.		0
	Ascertainment of exposure	Secure record *	Structured interview *	Written self-report	No description	1
	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Yes *	No			1
COMPARABILITY	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Study controls for ___ *	Study controls for any additional factor *			2
EXPOSURE	Assessment of outcome	Independent blind assessment *	Record linkage*	Self-report	No description	1
	Was follow-up long enough for outcomes to occur?	Yes *	No			0
	Adequacy of follow up of cohorts	Complete follow-up all subjects accounted for *	Subjects lost to follow-up unlikely to introduce bias -small number lost % *	Follow-up rate <__% and no description of those lost	No statement	1

Shen et al. (2021) (34)

						PUNTOS
SELECTION	Representativeness of the exposed cohort	Truly representative of the average ___ in the community. *	Somewhat representative of the average ___ in the community *	Selected group of users eg nurses, volunteers.		1
	Selection of the non-exposed cohort	Drawn from the same community as the exposed cohort *	Drawn from a different source	No description of the derivation of the non-exposed cohort.		1
	Ascertainment of exposure	Secure record *	Structured interview *	Written self-report	No description	1
	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Yes *	No			1
COMPARABILITY	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Study controls for ___ *	Study controls for any additional factor *			2
EXPOSURE	Assessment of outcome	Independent blind assessment *	Record linkage*	Self-report	No description	1
	Was follow-up long enough for outcomes to occur?	Yes *	No			1
	Adequacy of follow up of cohorts	Complete follow-up all subjects accounted for *	Subjects lost to follow-up unlikely to introduce bias -small number lost % *	Follow-up rate <__% and no description of those lost	No statement	1

Moscoso et al. (2021) (35)

						PUNTOS
SELECTION	Representativeness of the exposed cohort	Truly representative of the average ___ in the community. *	Somewhat representative of the average ___ in the community *	Selected group of users eg nurses, volunteers.		1
	Selection of the non-exposed cohort	Drawn from the same community as the exposed cohort *	Drawn from a different source	No description of the derivation of the non-exposed cohort.		1
	Ascertainment of exposure	Secure record *	Structured interview *	Written self-report	No description	1
	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Yes *	No			1
COMPARABILITY	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Study controls for ___ *	Study controls for any additional factor *			2
EXPOSURE	Assessment of outcome	Independent blind assessment *	Record linkage*	Self-report	No description	1
	Was follow-up long enough for outcomes to occur?	Yes *	No			0
	Adequacy of follow up of cohorts	Complete follow-up all subjects accounted for *	Subjects lost to follow-up unlikely to introduce bias -small number lost % *	Follow-up rate <__% and no description of those lost	No statement	1

Chatterjee et al. (2022) (36)

						PUNTOS
SELECTION	Representativeness of the exposed cohort	Truly representative of the average ___ in the community. *	Somewhat representative of the average ___ in the community *	Selected group of users eg nurses, volunteers.		1
	Selection of the non-exposed cohort	Drawn from the same community as the exposed cohort *	Drawn from a different source	No description of the derivation of the non-exposed cohort.		1
	Ascertainment of exposure	Secure record *	Structured interview *	Written self-report	No description	1
	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Yes *	No			1
COMPARABILITY	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Study controls for ___ *	Study controls for any additional factor *			2
EXPOSURE	Assessment of outcome	Independent blind assessment *	Record linkage*	Self-report	No description	1
	Was follow-up long enough for outcomes to occur?	Yes *	No			0
	Adequacy of follow up of cohorts	Complete follow-up all subjects accounted for *	Subjects lost to follow-up unlikely to introduce bias -small number lost % *	Follow-up rate <__% and no description of those lost	No statement	0

Brosseron et al. (2023) (37)

						PUNTOS
SELECTION	Representativeness of the exposed cohort	Truly representative of the average ___ in the community. *	Somewhat representative of the average ___ in the community *	Selected group of users eg nurses, volunteers.		1
	Selection of the non-exposed cohort	Drawn from the same community as the exposed cohort *	Drawn from a different source	No description of the derivation of the non-exposed cohort.		1
	Ascertainment of exposure	Secure record *	Structured interview *	Written self-report	No description	1
	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Yes *	No			1
COMPARABILITY	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Study controls for ___ *	Study controls for any additional factor *			2
EXPOSURE	Assessment of outcome	Independent blind assessment *	Record linkage*	Self-report	No description	1
	Was follow-up long enough for outcomes to occur?	Yes *	No			1
	Adequacy of follow up of cohorts	Complete follow-up all subjects accounted for *	Subjects lost to follow-up unlikely to introduce bias -small number lost % *	Follow-up rate <__% and no description of those lost	No statement	0

ANEXO V

Escala SIGN para evaluar el nivel de evidencia de los estudios

1++	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Grados de recomendación del SIGN

A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática de ECA, o ECA de nivel 1++, directamente aplicables a la población diana, o evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 1+, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados.
B	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2++, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 1++ o 1+.
C	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2+, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2++.
D	Evidencia de nivel 3 o 4. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2+.