



BIOMARCADORES SANGUÍNEOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

BLOOD BIOMARKERS IN ALZHEIMER'S DISEASE: A LITERATURE REVIEW

Cristopher Ismael Morales Ulloa ^{1*}

¹ Universidad Técnica de Ambato. Facultad de Ciencias de la Salud. Ambato-Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1210-0882>. Correo: cmorales6653@uta.edu.ec

Víctor Hernán Guangasig Toapanta ²

² Universidad Técnica de Ambato. Facultad de Ciencias de la Salud. Ambato-Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6469-8661>. Correo: victorhguangasig@uta.edu.ec

* Autor para correspondencia: cmorales6653@uta.edu.ec

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA), es la causa principal de demencia en mayores de 65 años y responsable del 50-60% de los casos globales, su diagnóstico definitivo es mediante pruebas que identifican placas amiloide- β ($A\beta$) y ovillos tau en el cerebro. Sin embargo, el uso de estas pruebas es limitado debido a su naturaleza invasiva y alto costo. Este estudio se basa en una investigación descriptiva de documentos bibliográficos con un análisis retrospectivo. Se consultaron en diversas bases de datos como PudMED, Scielo, Scopus. Se encontraron 16 artículos relacionados al tema de estudio empleando la metodología PRISMA. Este artículo analiza la utilidad y la fiabilidad de los biomarcadores sanguíneos para la enfermedad de Alzheimer en sus diferentes etapas. Señala la necesidad de mejorar algunos marcadores como los ensayos de $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ y la precisión de las diferentes formas de p-tau. Además, explora otros biomarcadores prometedores como el neurofilamento ligero (NfL), el GFAP y los marcadores sinápticos. El artículo enfatiza la importancia de seguir investigando para desarrollar pruebas más robustas que igualen la eficacia de los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la tomografía por emisión de positrones (PET).

Palabras clave: Biomarcador, biomarcadores sanguíneos, enfermedad de Alzheimer, proteína Tau, proteína amiloide- β ($A\beta$)

Abstract

Alzheimer's disease (AD), is the leading cause of dementia in those over 65 years of age and responsible for 50-60% of global cases, its definitive diagnosis is by tests that identify amyloid- β ($A\beta$) plaques and tau tangles



Esta obra está bajo una licencia Creative Commons de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



in the brain. However, the use of these tests is limited due to their invasive nature and high cost. This study is based on a descriptive investigation of literature documents with a retrospective analysis. For the collection of information, various databases such as PudMED, Scielo, Scopus were consulted. During the bibliographic search, 16 articles related to the subject of the study were found, for which the PRISMA methodology was used. This article analyzes the usefulness and reliability of blood biomarkers for Alzheimer's disease in its different stages. It points out the need to improve some markers such as A β 42/A β 40 assays and the accuracy of different forms of p-tau. In addition, it explores other promising biomarkers such as neurofilament light (NfL), GFAP and synaptic markers. The article emphasizes the importance of further research to develop more robust tests to match the efficacy of cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers and positron emission tomography (PET).

Keywords: Biomarker, blood biomarkers, Alzheimer's disease, Tau protein, amyloid- β (A β) protein

Fecha de recibido: 06/10/2024

Fecha de aceptado: 05/12/2024

Fecha de publicado: 09/12/2024

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes relacionadas con la edad, afectando principalmente a personas ≥ 65 años. (1) También es considerada la principal causa de demencia, y constituye entre el 50 y 60% de los 50 millones de casos reportados a nivel global. El diagnóstico constituyente del Alzheimer solo puede realizarse por medio de exámenes neuropatológicos que confirman la presencia de características típicas de la EA, como son las placas de amiloide- β (A β) y los ovulillos neurofibrilares tau (NFT). (2–4)

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, además de la edad, incluye la genética, la historia familiar, el traumatismo craneoencefálico, las opciones de estilo de vida y el sexo femenino juegan, a su vez, un papel fundamental en su aparición. (5)

En 2018, el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (NIA) de los Estados Unidos y La Asociación de Alzheimer (AA) desarrollaron un marco diagnóstico basado principalmente en biomarcadores de la enfermedad, como la neurodegeneración de la proteína amiloide- β (A β) y la proteína Tau (ATN), incluso en ausencia de síntomas cognitivos, la presencia anormal de estos biomarcadores es indispensable para definir un diagnóstico preciso de la EA. (5) La importancia de dichos biomarcadores ha sido profundizada en el marco de Investigación del NIA-AA la cual define a la EA como una constitución biológica, documentada por exámenes *post mortem* o *in vivo* mediante biomarcadores. (6) Sin embargo, cada vez más, la evaluación clínica de la EA se ve facilitada por biomarcadores validados neuropatológicamente que reflejan patologías de A β y tau en el líquido cefalorraquídeo (LCR) junto con la medición de la patología amiloide a través de



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



tomografía por emisión de positrones (PET) que ha llevado a una mayor precisión en el diagnóstico de la EA durante la vida. (7)

El diagnóstico clínico de la demencia por enfermedad de Alzheimer (EA) se fundamenta en los síntomas observados, ya que un diagnóstico definitivo solo puede confirmarse mediante un examen post mortem. Sin embargo, los avances en biomarcadores de fluidos permitieron la identificación in vivo de la patología. (8)

En la práctica clínica habitual, la evaluación de biomarcadores se realiza principalmente mediante la medición de la concentración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) del péptido A β de 42 aminoácidos (A β 42), la relación entre A β 42 y el péptido A β de 40 aminoácidos (A β 40), las formas hiperfosforiladas de la proteína tau (p-tau) y la tau total (t-tau), así como mediante técnicas de neuroimagen como la tomografía por emisión de positrones (PET) para A β tau y resonancia magnética estructural (MRI).(9)

El líquido cefalorraquídeo (LCR) es una fuente excelente en el desarrollo de biomarcadores para la EA, ya que interactúa directamente con el espacio extracelular del cerebro, lo que podría reflejar las alteraciones fisiopatológicas relacionadas con la enfermedad.(6) Además de las técnicas de neuroimagen como la tomografía por emisión de positrones para β -amiloide (PET-A β), la PET-tau, y la resonancia magnética estructural (MRI).(10-12) Los niveles de A β 42, junto con los de tau total (t-tau) y tau181 fosforilada (p-tau) en el líquido cefalorraquídeo (LCR), se reconocen como biomarcadores confiables de la patología cerebral asociada a esta enfermedad.(13)

Varios estudios han investigado si los biomarcadores de LCR pueden predecir el deterioro cognitivo y la aparición de demencia en personas mayores con funciones cognitivas normales. En 2003 se demostró que ancianos con cognición normal al desarrollar más tarde demencia, presentaban niveles bajos de A β 42 en LCR, sin embargo, no presentaron cambios en A β 40. Este hallazgo permitió anticipar el deterioro cognitivo y demencia relacionada con la EA.(14)

En los últimos años, varios estudios prometedores han investigado el potencial de los biomarcadores sanguíneos para ofrecer información sobre la patología cerebral. Técnicas como la espectrometría de masas y los inmunoensayos automatizados que miden las especies de A β han mostrado alta precisión. Sin embargo, la significativa presencia periférica de A β sigue siendo un factor de confusión importante para estos ensayos, lo que hace que la alteración en la relación A β 42/40 en personas con PET positivo para amiloide sea mucho menos marcada en plasma en comparación con el LCR.(9,13)

Se han desarrollado biomarcadores basados en muestras de sangre, con resultados prometedores, especialmente en la medición de la relación A β 42/40, p-tau, la cadena ligera de neurofilamento (NfL) como indicador de lesión neuroaxonal, y la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) como marcador de activación glial. (14)

Materiales y métodos

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica exhaustiva, abarcando una amplia gama de fuentes, tales como artículos de revisión, artículos científicos y estudios originales, publicados entre 2019 y 2024, en inglés y español. La búsqueda se realizará en bases de datos relevantes como PubMed, Scopus, SciELO. Para optimizar la estrategia de búsqueda, se utilizarán palabras clave específicas.



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



Además, para optimizar la búsqueda de información se utilizaron palabras claves como: “blood biomarkers” AND “Alzheimer's disease” AND “amyloid B biomarkers” AND Tau biomarkers y conectores booleanos como: (AND, OR, NOT) que nos permite la facilidad de búsqueda de información.

Resultados y discusión

Se realizaron búsquedas exhaustivas en bases de datos de renombre, incluyendo PubMed, Scopus y SciELO, lo que dio lugar a la identificación de un total de 297 registros. Tras un riguroso proceso de exclusión que implicó la eliminación de 44 duplicados y la depuración de 198 registros por no cumplir con los criterios de elegibilidad, se excluyeron adicionalmente 60 estudios debido a deficiencias en su calidad metodológica o a su enfoque. Este proceso resultó en la selección de 16 estudios que cumplían con los criterios de elegibilidad establecidos a partir de la evaluación de sus títulos y resúmenes. Estos 16 estudios fueron sometidos a una detallada síntesis y análisis, cuyos resultados serán presentados en sistemática para una mejor visualización y comprensión de los hallazgos.

La tabla 1 resume los resultados obtenidos de diferentes bases de datos, destacando la frecuencia de hallazgos relacionados con estos términos clave.

Tabla 1. Resultados según base de datos y sistema de búsqueda.

Base de datos	Sistema de búsqueda	Hallazgo
PubMed	(blood biomarkers) AND (Alzheimer's disease) AND (amyloid B biomarkers)	153
Scielo	(blood biomarkers) AND (Alzheimer's disease)	2
Scopus	blood AND biomarkers AND alzheimer's AND disease AND tau AND biomarkers AND amyloid AND b AND biomarker	142
Total		297

La selección de artículos para esta investigación se realizó siguiendo un proceso sistemático, el cual se encuentra detallado en el diagrama de flujo presentado en la figura 1.



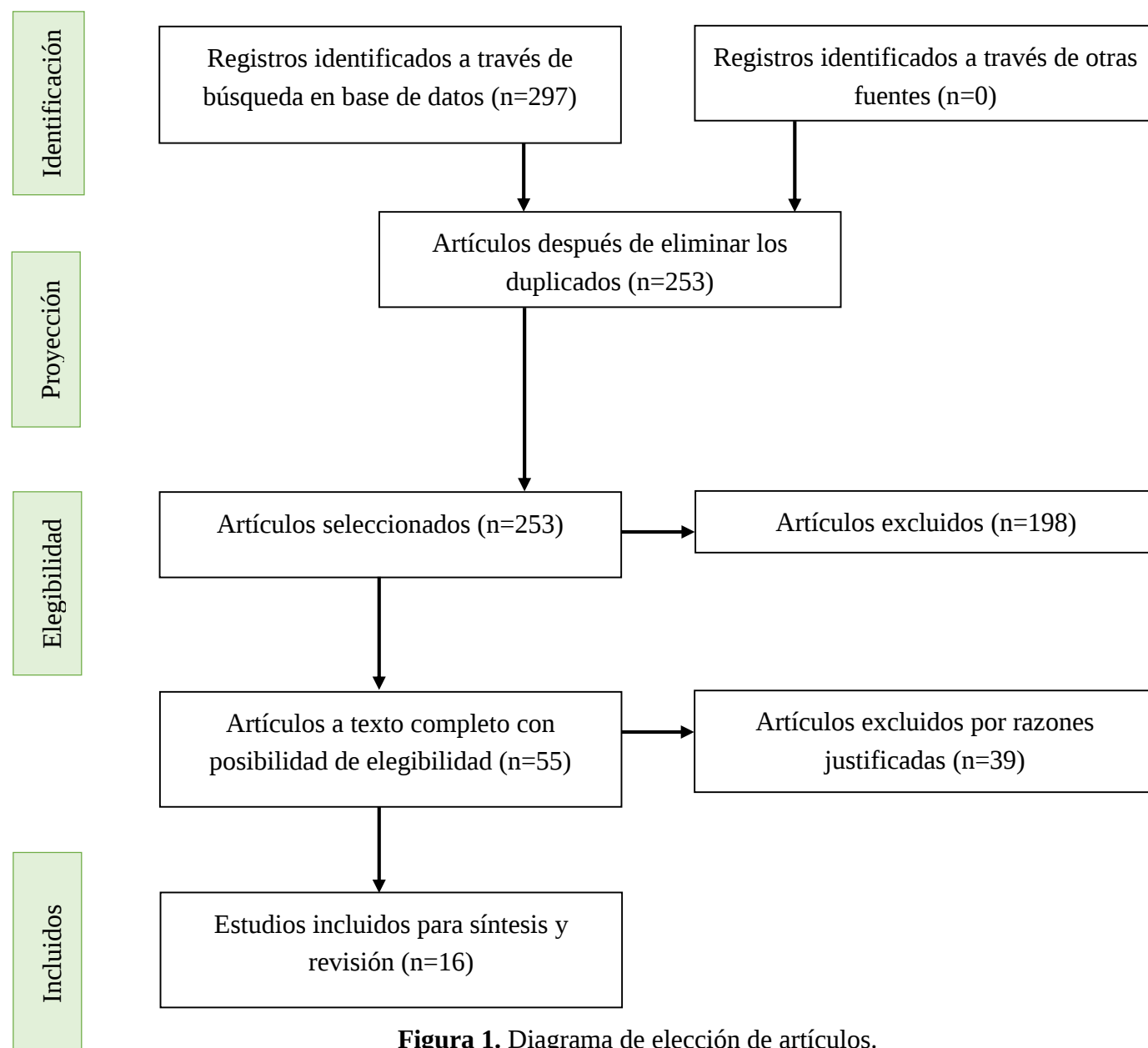


Figura 1. Diagrama de elección de artículos.

En el análisis sistemático de los 16 artículos sometidos a revisión, se empleó el método PRISMA, reconocido por su eficacia en la presentación de resultados en revisiones sistemáticas y metaanálisis. La trazabilidad de los artículos seleccionados se encuentra detallada en la tabla 2, ofreciendo información esencial sobre su identificación y origen. Asimismo, la tabla 3 desglosa de manera clara y concisa los resultados extraídos de





cada artículo, abordando aspectos cruciales como fuente, año de publicación, título, población o muestra estudiada, método de investigación empleado y los principales hallazgos identificados.

Tabla 2. Trazabilidad de los artículos seleccionados.

	Autor	Año	Título	Revista	País	Buscador	DOI o URL
1	Yuan Cheng et al. (15)	2024	Associations of plasma angiostatin and amyloid- β and tau levels in Alzheimer's disease	Translational Psychiatry	Reino Unido	Scopus	https://doi.org/10.1038/s41398-022-01962-6
2	Yuanbing Jiang et al., (19)	2024	A blood-based multi-pathway biomarker assay for early detection and staging of Alzheimer's disease across ethnic groups	Alzheimer's and Dementia	Estados Unidos	Scopus	https://doi.org/10.1002/alz.13676
3	Parvizi T et al., (20)	2024	Real-world performance of plasma p-tau181 in a heterogeneous memory clinic cohort	Annals of Clinical and Translational Neurology	Estados Unidos	Scopus	https://doi.org/10.1002/acn3.52116
4	Barthélem y NR et al., (21)	2024	Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests	Nature medicine	Reino Unido	PubMed	https://www.nature.com/articles/s41591-024-02869-z
5	Tsoy E et al., 2024 (22)	2024	Scalable plasma and digital cognitive markers for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease and related dementias	Alzheimer's & dementia	Estados Unidos	PubMed	https://doi.org/10.1002/alz.13686
6	Anna Lidia Wojdała et al., (23)	2023	CSF and plasma A β 42/40 across Alzheimer's disease continuum: comparison of two ultrasensitive Simoa® assays targeting distinct amyloid regions	Clinical Chemistry and Laboratory Medicine	Alemania	Scopus	10.1515/cclm-2023-0659
7	Giannisis A et al., (24)	2023	Plasma apolipoprotein E levels, isoform composition, and dimer profile in relation to plasma lipids in racially diverse patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment	Alzheimer's Research and Therapy	Reino Unido	Scopus	https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-023-01262-1
8	Giacomucci et al.,(17)	2023	Plasma p-tau181 as a promising non-invasive biomarker of Alzheimer's Disease pathology in Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment	Journal of the Neurological Sciences	Países Bajos	Scopus	https://doi.org/10.1016/j.jns.2023.120805





Biomarcadores sanguíneos en la enfermedad de Alzheimer

9	Rowan et al.,(25)	2023	Plasma phosphorylated tau-217 exhibits sex-specific prognostication of cognitive decline and brain atrophy in cognitively unimpaired adults	Alzheimer's and Dementia	Estados Unidos	Scopus	https://doi.org/10.1002/alz.13454
10	Hampel H et al., (27)	2023	Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: Current state and future use in a transformed global healthcare landscape	Neuron	Estados Unidos	PubMed	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10720399/
11	Stevenson H et al., (28)	2023	Plasma biomarkers and genetics in the diagnosis and prediction of Alzheimer's disease	Brain	Reino Unido	PubMed	https://doi.org/10.1093/brain/awac128
12	Jack CR et al., (29)	2023	Predicting amyloid PET and tau PET stages with plasma biomarkers	Brain	Reino Unido	PubMed	https://doi.org/10.1093/brain/awad042
13	Fu J et al.,(30)	2023	Meta-analysis and systematic review of peripheral platelet-associated biomarkers to explore the pathophysiology of alzheimer's disease	BMC neurology	Reino Unido	PubMed	https://bmcneurology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-023-03099-5
14	Wang, M et al., (31)	2022	A Head-to-Head Comparison Between Plasma pTau181 and Tau PET Along the Alzheimer's Disease Continuum	Journal of Nuclear Medicine	Estados Unidos	Scopus	https://doi.org/10.2967/jnumed.122.264279
15	Elisabeth H et al., (34)	2021	Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study.	The Lancet Neurology	Reino Unido	Scopus	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8711249/
16	Mattsson C et al., (35)	2021	Longitudinal plasma p-tau217 is increased in early stages of Alzheimer's disease	Brain	Reino Unido	Scopus	https://doi.org/10.1093/brain/awaa286



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



Tabla 3. Resultados de la investigación.

	Autor	Título	Población	Método	Resultado
1	Yuan Cheng et al. (15)	Associations of plasma angiostatin and amyloid- β and tau levels in Alzheimer's disease	Participantes seleccionados del Estudio sobre el Envejecimiento y la Demencia de Chongqing (CADS).	Estudio de diseño transversal	La angiostatina plasmática mostró una moderada capacidad para diferenciar entre pacientes con Alzheimer (EA) y sujetos sanos, con un AUC de 0,66, siendo mejor que A β 40 pero menor que A β 42. Estos hallazgos sugieren que la angiostatina plasmática podría ser más útil en EA con APOE- ϵ 4.
2	Yuanbing Jiang et al., (19)	A blood-based multi-pathway biomarker assay for early detection and staging of Alzheimer's disease across ethnic groups	1000 participantes chinos de Hong Kong como cohorte china de Hong Kong_1, 47 participantes chinos de Hong Kong como cohorte china de Hong Kong_2 y 217 participantes de ascendencia europea de la cohorte española	Ensayo de biomarcadores multiplex	El estudio evaluó un ensayo de biomarcadores basado en 21 proteínas para detectar la enfermedad de Alzheimer (EA) y la patología amiloide en una cohorte china de Hong Kong. El ensayo distinguió con alta precisión a los pacientes con patología amiloide (A β +) y deterioro cognitivo leve (DCL) de los individuos cognitivamente normales.
3	Parvizi T et al., (20)	Real-world performance of plasma p-tau181 in a heterogeneous memory clinic cohort	115 pacientes a lo largo del continuo clínico de la EA	Estudio transversal retrospectivo	En el estudio, los pacientes fueron clasificados en grupos A β - (27) y A β + (88) según su estado amiloide. Los pacientes A β + eran significativamente más mayores, con puntuaciones MMSE más bajas y niveles más altos de t-tau y p-tau en LCR. Los pacientes A β - mostraron niveles más bajos de A β 42 en LCR. Los niveles de p-tau181 en plasma y LCR fueron significativamente más altos en A β +, con una correlación positiva entre ambos (R = 0,61).





Biomarcadores sanguíneos en la enfermedad de Alzheimer

4	Barthélemy NR et al., (21)	Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests	1.422 participantes con una media de edad (desviación estándar (DE)) de 69,3 (10,6) años	Estudio comparativo	En este estudio, se evaluó la precisión del biomarcador plasmático %p-tau217 para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer (EA) sintomática y distinguirla de otras enfermedades neurodegenerativas. Se encontró que él %p-tau217 plasmático mostró una excelente capacidad para identificar la EA, con un área bajo la curva (AUC) de 0,94, comparable a las pruebas tradicionales de LCR (p-tau181/Aβ42 y Aβ42/40). Además, el %p-tau217 tuvo una precisión general del 86%, con un valor predictivo positivo (VPP) del 89% y un valor predictivo negativo (VPN) del 84%.
5	Tsoy E et al., 2024 (22)	Scalable plasma and digital cognitive markers for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease and related dementias	Se incluyeron 88 estudios en el metanálisis y se analizaron los datos de plaquetas de 702 pacientes con enfermedad de Alzheimer y 710 controles.	Metaanálisis y revisión sistemática	En este estudio, se halló que los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) presentan niveles más bajos de proteínas protectoras, como la proporción de APP, ADAM10 y Na ⁺ -K ⁺ -ATPasa, lo cual sugiere una menor protección contra la acumulación de placas amiloides y un desequilibrio iónico en el cerebro. Por otro lado, mostraron niveles más altos de proteínas tau anormales, receptores de adenosina A2, y MAO-B, así como un aumento en la producción de óxido nítrico (NO) y peroxinitrito (ONOO ⁻), asociados al daño oxidativo y la inflamación cerebral.
6	Anna Lidia Wojdała et al., (23)	CSF and plasma Aβ42/40 across Alzheimer's disease continuum: comparison of two ultrasensitive Simoa® assays targeting distinct amyloid regions	134 pacientes reclutados de la Clínica de Neurología del Hospital S. Maria de la Misericordia en Perugia, Italia	Estudio de diseño de comparación de métodos	El estudio comparó los niveles de Aβ42/Aβ40 en el LCR y plasma de pacientes con Alzheimer en diferentes fases y controles. Se encontró que los pacientes con Alzheimer (preclínico, MCI-AD y en fase de demencia) mostraron perfiles de biomarcadores positivos (A+/T+) en el LCR, mientras que los controles presentaron perfiles negativos. Aunque los ensayos de Aβ42/Aβ40 en el LCR mostraron una fuerte correlación (ρ=0.93), la correlación en plasma fue más débil (ρ=0.32-0.47).





Biomarcadores sanguíneos en la enfermedad de Alzheimer

7	Giannis A et al., (24)	Plasma apolipoprotein E levels, isoform composition, and dimer profile in relation to plasma lipids in racially diverse patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment	125 individuos	Estudio de método observacional y comparativo	En el estudio, los niveles plasmáticos de apoE no mostraron diferencias significativas entre los grupos de diagnóstico (control, DCL y EA), ni al considerar la raza/etnia o el genotipo de APOE. Sin embargo, las mujeres tuvieron niveles más altos de apoE que los hombres, y los hombres B/AA mostraron niveles más altos que los NHW, aunque esta diferencia desapareció al ajustar por el genotipo de APOE.
8	Giacomucci et al.,(17)	Plasma p-tau181 as a promising non-invasive biomarker of Alzheimer's Disease pathology in Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment	33 pacientes con deterioro cognitivo subjetivo (SCD), 32 con deterioro cognitivo leve (DCL) y 14 con demencia por EA	Estudio de diseño longitudinal observacional	El estudio encontró que en personas con deterioro cognitivo subjetivo (DCS) y deterioro cognitivo leve (DCL), los niveles de p-tau181 en sangre están significativamente asociados con biomarcadores de Alzheimer en el cerebro, específicamente con la acumulación de beta-amiloide y tau en el líquido cefalorraquídeo. En cambio, esta relación no se observó en personas con Alzheimer avanzado (EA-d). Además, todos los pacientes con Alzheimer avanzado eran positivos para amiloide en el cerebro (AP+), mientras que la mitad de los participantes con DCS y DCL también lo eran, aunque sin diferencia entre estos últimos dos grupos. Esto sugiere que p-tau181 en sangre podría ser útil para detectar Alzheimer en sus fases iniciales.
9	Rowan et al.,(25)	Plasma phosphorylated tau-217 exhibits sex-specific prognostication of cognitive decline and brain atrophy in cognitively unimpaired adults	163 adultos	Estudio longitudinal con enfoque de análisis	El estudio examinó las diferencias de sexo en biomarcadores plasmáticos y su relación con el deterioro cognitivo y la atrofia cerebral. Encontró que las mujeres con deterioro cognitivo leve (DCL) tenían niveles más altos de GFAP, pero no diferencias significativas en p-tau217 y NfL en comparación con los hombres. Además, en individuos cognitivamente intactos (CU), niveles elevados de p-tau217 predijeron un mayor deterioro cognitivo y atrofia cerebral en las mujeres, especialmente en la memoria verbal y el lóbulo temporal medial, pero no en los hombres.





Biomarcadores sanguíneos en la enfermedad de Alzheimer

10	Hampel H et al., (27)	Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: Current state and future use in a transformed global healthcare landscape	No especifica	Revisión sistemática	El estudio analiza la eficacia de los biomarcadores basados en sangre (BBBM) en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (EA). Los niveles bajos de A β 42/40 en plasma se asocian con placas amiloides, pero los ensayos muestran variabilidad en su rendimiento. Las isoformas plasmáticas de pTau (especialmente pTau217) tienen una alta concordancia con biomarcadores de LCR y PET y destacan en la diferenciación de la EA de otras enfermedades neurodegenerativas, con AUC de hasta 0,94. Un nuevo biomarcador, BD-tau, muestra una fuerte correlación con tau cerebral en LCR, sugiriendo utilidad en el diagnóstico diferencial. La combinación de A β 42/40 con pTau mejora ligeramente la detección de la positividad de amiloide, pero se necesitan más datos para evaluar su eficacia. Los biomarcadores NfL y GFAP no son específicos para EA, aunque GFAP muestra buena correlación con depósitos de amiloide en etapas tempranas.
11	Stevenson H et al., (28)	Plasma biomarkers and genetics in the diagnosis and prediction of Alzheimer's disease	n= 1439, edad media 68 años (desviación estándar = 8,2) y controles seleccionados n= 508, edad media 82 años	Estudio comparativo	Este estudio analizó biomarcadores plasmáticos para predecir la enfermedad de Alzheimer (EA) y su relación con la edad de aparición y duración de la enfermedad. Los resultados mostraron que A β 42 y A β 40 estaban fuertemente correlacionados, mientras que P-tau181 tenía una relación más débil con los biomarcadores de A β . La edad de inicio de la enfermedad se asoció con niveles más altos de A β 40, A β 42, GFAP y NfL, y una menor relación A β 42/A β 40. Estos hallazgos sugieren que los biomarcadores como A β 40, GFAP y NfL son útiles para predecir la EA.





Biomarcadores sanguíneos en la enfermedad de Alzheimer

12	Jack CR et al., (29)	Predicting amyloid PET and tau PET stages with plasma biomarkers	1136 participantes	Estudio de enfoque analítico	Los resultados mostraron que los niveles de amiloide y tau (marcados con PET) fueron más altos en el grupo AlzCS dem y más bajos en el grupo UC ($P < 0.001$). La relación entre $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ en plasma fue menor en AlzCS dem en comparación con UC y DCL, pero similar entre UC y DCL. Los niveles de p-tau181, GFAP y NfL también variaron entre grupos, siendo más bajos en UC y más altos en AlzCS dem. Además, las características del subconjunto UC de Lilly ($n = 355$) coincidieron con el grupo UC del estudio.
13	Fu J et al., (30)	Meta-analysis and systematic review of peripheral platelet-associated biomarkers to explore the pathophysiology of alzheimer's disease	507 participantes (288 participantes con una función cognitiva normal (CN) y 219 con SCD)	Estudio observacional	Este estudio investigó las asociaciones entre los niveles de apolipoproteínas en sangre y los biomarcadores de Alzheimer en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en personas con deterioro cognitivo subjetivo (SCD) y en personas cognitivamente normales (CN). Los resultados mostraron que la apolipoproteína B (ApoB) está relacionada con cambios en biomarcadores clave de Alzheimer (como $A\beta_{42}$, $A\beta_{42}/40$, p-tau/ $A\beta_{42}$ y t-tau/ $A\beta_{42}$) solo en el grupo SCD, pero no en el grupo CN, lo que sugiere que ApoB podría reflejar cambios tempranos de la enfermedad en personas con síntomas iniciales.
14	Wang, M et al., (31)	A Head-to-Head Comparison Between Plasma pTau181 and Tau PET Along the Alzheimer's Disease Continuum	$n=50$) con diagnóstico clínico de SCD y $n=10$ con DCL debido a EA	Estudio transversal retrospectivo con enfoque comparativo	El estudio compara el biomarcador pTau181 plasmático con la PET tau en pacientes con deterioro cognitivo subjetivo (SCD) y deterioro cognitivo leve/demencia por Alzheimer (DCL/EA). Los resultados muestran que el pTau181 plasmático se asocia moderadamente con la PET tau, especialmente en los SCD $A\beta$ -positivos. La PET tau tiene mayor precisión para predecir el estadio cognitivo y el estado preclínico de $A\beta$. El pTau181 plasmático se asoció con mayor declive cognitivo en SCD, pero no en DCL/EA, donde la PET tau fue más útil para predecir el deterioro cognitivo.





Biomarcadores sanguíneos en la enfermedad de Alzheimer

15	Elisabeth H et al., (34)	Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study	593 participantes (edad media 64 años [DE 13], 294 [49,6%] mujeres) entre julio y noviembre de 2020	Estudio retrospectivo con enfoque comparativo	El estudio muestra que el biomarcador P-tau217 es más eficaz que P-tau181 para diferenciar la enfermedad de Alzheimer (EA) de otras patologías neurodegenerativas como la degeneración lobar frontotemporal (DLFT). Las concentraciones de P-tau217 son 3,5 veces mayores en la EA que en la DLFT, mientras que P-tau181 es 2,4 veces mayor. P-tau217 también mostró una precisión superior (AUC 0,93) en comparación con P-tau181 (AUC 0,91) para identificar la EA. Ambos biomarcadores se correlacionan bien con la progresión patológica de la EA, pero P-tau217 parece ser el marcador más sensible para detectar esta enfermedad.
16	Mattsson C et al., (35)	Longitudinal plasma p-tau217 is increased in early stages of Alzheimer's disease	150 participantes sin deterioro cognitivo y a 100 pacientes con deterioro cognitivo leve en el estudio sueco	Estudio de diseño longitudinal y comparativo	El estudio muestra que los niveles de p-tau217 en plasma aumentan con el tiempo en personas cognitivamente sanas con amiloide- β positivo y en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) que tienen amiloide- β positivo. En los participantes sanos sin amiloide- β y en los pacientes de DCL sin amiloide- β , los niveles de p-tau217 permanecieron estables. En aquellos con DCL que luego desarrollaron Alzheimer, p-tau217 fue significativamente más alto desde el inicio y aumentó con el tiempo, mientras que en los que no progresaron a Alzheimer se mantuvo estable. Además, el análisis de supervivencia indicó que un aumento en p-tau217 se asocia con un mayor riesgo de progresar a demencia por Alzheimer.

Discusión

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa un desafío médico y social de gran envergadura. Su diagnóstico temprano, crucial para la administración de tratamientos y la mejora de la calidad de vida del paciente, se ha basado tradicionalmente en la evaluación clínica de los síntomas. Sin embargo, la confirmación definitiva solo se obtiene mediante el examen post mortem, lo que retrasa la intervención y limita las posibilidades de investigación.

En las últimas décadas, la identificación de biomarcadores en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) y las técnicas de neuroimagen como la PET han supuesto un avance significativo. La presencia de niveles alterados de





proteínas como la A β 42, la tau total (t-tau) y la tau fosforilada (p-tau) en el LCR, junto con la visualización de placas amiloides mediante PET, permiten un diagnóstico más preciso en vida. Sin embargo, estas técnicas presentan limitaciones importantes: la extracción de LCR mediante punción lumbar es un procedimiento invasivo, mientras que la PET implica altos costos y una disponibilidad limitada. Estas dificultades impulsan la búsqueda de métodos de diagnóstico menos invasivos, más accesibles y rentables. Es aquí donde entran en juego los biomarcadores sanguíneos. La posibilidad de detectar la enfermedad a través de un simple análisis de sangre supondría una revolución en el diagnóstico y seguimiento de la EA.

Si bien la disminución de A β 42 en LCR es un indicador fiable de EA, los estudios sobre los niveles plasmáticos de A β 42 y A β 40 no son concluyentes. La presencia natural de A β en la sangre dificulta la interpretación de los resultados. Aunque la t-Tau en sangre diferencia a pacientes con EA de individuos sanos, la diferencia es sutil y se solapa con la variabilidad natural, lo que limita su capacidad diagnóstica. Las formas fosforiladas de tau, en especial la p-tau181, presentan una fuerte correlación con la patología de la EA y su progresión. Sin embargo, se necesitan ensayos más sensibles y estandarizados para optimizar su precisión y aplicación clínica. La proteína NFL ha demostrado ser un biomarcador sanguíneo prometedor para detectar la neurodegeneración en la EA. Sus niveles elevados en pacientes con la enfermedad, incluso en etapas tempranas, lo convierten en un candidato ideal para el seguimiento de la progresión de la enfermedad y la predicción del deterioro cognitivo.

Conclusiones

La identificación de biomarcadores sanguíneos fiables para la enfermedad de Alzheimer es crucial para el desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas efectivas. La revisión de literatura destaca el potencial de A β 42, tau, NFL y GFAP como biomarcadores prometedores para la enfermedad de Alzheimer. Estos biomarcadores han demostrado estar correlacionados con las etapas de la enfermedad, y su medición en muestras de sangre puede proporcionar un medio no invasivo y coste-efectivo para diagnosticar y monitorear la enfermedad. La correlación de estos biomarcadores con las etapas de la enfermedad sugiere que pueden ser útiles para identificar individuos en riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, así como para monitorear el progreso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Además, la medición de estos biomarcadores en muestras de sangre puede proporcionar un medio más accesible para su diagnóstico, en comparación con métodos tradicionales como la punción lumbar y los escáneres PET.

Referencias

1. 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 Sep 1;140(3):267–78.
2. Yu X, Shao K, Wan K, Li T, Li Y, Zhu X, et al. Progress in blood biomarkers of subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. Vol. 136, *Chinese Medical Journal*. Lippincott Williams and Wilkins; 2023. p. 505–21.





3. Chong JR, Ashton NJ, Karikari TK, Tanaka T, Schöll M, Zetterberg H, et al. Blood-based high sensitivity measurements of beta-amyloid and phosphorylated tau as biomarkers of Alzheimer's disease: a focused review on recent advances. Vol. 92, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. BMJ Publishing Group; 2021. p. 1231–41.
4. Yu H, Wang F, Wu J jun, Gong J, Bi S, Mao Y, et al. Integrated transcriptomics reveals the brain and blood biomarkers in Alzheimer's disease. CNS Neurosci Ther. 2023 Dec 1;29(12):3943–51.
5. Zhao J, Huai J. Role of primary aging hallmarks in Alzheimer's disease. Vol. 13, Theranostics. Ivyspring International Publisher; 2023. p. 197–230.
6. Blennow K, Dubois B, Fagan AM, Lewczuk P, De Leon MJ, Hampel H. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. Vol. 11, Alzheimer's and Dementia. Elsevier Inc.; 2015. p. 58–69.
7. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Vol. 14, Alzheimer's and Dementia. Elsevier Inc.; 2018. p. 535–62.
8. Chen Z, Mengel D, Keshavan A, Rissman RA, Billinton A, Perikinton M, et al. Learnings about the complexity of extracellular tau aid development of a blood-based screen for Alzheimer's disease. Alzheimer's and Dementia. 2019 Mar 1;15(3):487–96.
9. Arslan B, Zetterberg H, Ashton NJ. Blood-based biomarkers in Alzheimer's disease – moving towards a new era of diagnostics. Clin Chem Lab Med. 2024 May 1;62(6):1063–9.
10. 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 Dec 1;15(1).
11. Li Y, Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, Mawuenyega KG, Weiner MW, et al. Validation of Plasma Amyloid- β 42/40 for Detecting Alzheimer Disease Amyloid Plaques. Neurology. 2022 Feb 15;98(7):E688–99.
12. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. Vol. 6, Nature Reviews Neurology. 2010. p. 67–77.
13. Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, Mawuenyega KG, Li Y, Gordon BA, et al. High-precision plasma β -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. Neurology. 2019 Oct 22;93(17):E1647–59.
14. Altuna-Azkargorta M, Mendioroz-Iriarte M. Blood biomarkers in Alzheimer's disease. Vol. 36, Neurologia. Spanish Society of Neurology; 2021. p. 704–10.
15. Cheng Y, Ren JR, Jian JM, He CY, Xu MY, Zeng GH, et al. Associations of plasma angiostatin and amyloid- β and tau levels in Alzheimer's disease. Transl Psychiatry. 2022 Dec 1;12(1).
16. Gonzalez-Ortiz F, Ferreira PCL, González-Escalante A, Montoliu-Gaya L, Ortiz-Romero P, Kac PR, et al. A novel ultrasensitive assay for plasma p-tau217: Performance in individuals with subjective





- cognitive decline and early Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2024 Feb 1;20(2):1239–49.
17. Giacomucci G, Mazzeo S, Crucitti C, Ingannato A, Bagnoli S, Padiglioni S, et al. Plasma p-tau181 as a promising non-invasive biomarker of Alzheimer's Disease pathology in Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *J Neurol Sci*. 2023 Oct 15;453.
 18. Chatterjee P, Vermunt L, Gordon BA, Pedrini S, Boonkamp L, Armstrong NJ, et al. Plasma glial fibrillary acidic protein in autosomal dominant Alzheimer's disease: Associations with A β -PET, neurodegeneration, and cognition. *Alzheimer's and Dementia*. 2023 Jul 1;19(7):2790–804.
 19. Jiang Y, Uhm H, Ip FC, Ouyang L, Lo RMN, Cheng EYL, et al. A blood-based multi-pathway biomarker assay for early detection and staging of Alzheimer's disease across ethnic groups. *Alzheimer's and Dementia*. 2024 Mar 1;20(3):2000–15.
 20. Parvizi T, Wurm R, König T, Silvaieh S, Altmann P, Klotz S, et al. Real-world performance of plasma p-tau181 in a heterogeneous memory clinic cohort. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024 Aug 1;11(8):1988–98.
 21. Barthélemy NR, Salvadó G, Schindler SE, He Y, Janelidze S, Collij LE, et al. Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests. *Nat Med*. 2024 Apr 1;30(4):1085–95.
 22. Tsoy E, La Joie R, VandeVrede L, Rojas JC, Yballa C, Chan B, et al. Scalable plasma and digital cognitive markers for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease and related dementias. *Alzheimer's and Dementia*. 2024 Mar 1;20(3):2089–101.
 23. Wojdalaa AL, Bellomo G, Toja A, Gaetani L, Parnetti L, Chiasserini D. CSF and plasma A β 42/40 across Alzheimer s disease continuum: Comparison of two ultrasensitive Simoa® assays targeting distinct amyloid regions. *Clin Chem Lab Med*. 2024 Jan 2;62(2):332–40.
 24. Giannisis A, Al-Grety A, Carlsson H, Howell JC, Hu WT, Kultima K, et al. Plasma apolipoprotein E levels, isoform composition, and dimer profile in relation to plasma lipids in racially diverse patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther*. 2023 Dec 1;15(1).
 25. Saloner R, VandeVrede L, Asken BM, Paolillo EW, Gontrum EQ, Wolf A, et al. Plasma phosphorylated tau-217 exhibits sex-specific prognostication of cognitive decline and brain atrophy in cognitively unimpaired adults. *Alzheimer's and Dementia*. 2024 Jan 1;20(1):376–87.
 26. Hansson O, Blennow K, Zetterberg H, Dage J. Blood biomarkers for Alzheimer's disease in clinical practice and trials. Vol. 3, *Nature Aging*. Springer; 2023. p. 506–19.
 27. Hampel H, Hu Y, Cummings J, Mattke S, Iwatsubo T, Nakamura A, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: Current state and future use in a transformed global healthcare landscape. Vol. 111, *Neuron*. Cell Press; 2023. p. 2781–99.





28. Stevenson-Hoare J, Heslegrave A, Leonenko G, Fathalla D, Bellou E, Luckcuck L, et al. Plasma biomarkers and genetics in the diagnosis and prediction of Alzheimer's disease. *Brain*. 2023 Feb 1;146(2):690–9.
29. Jack CR, Wiste HJ, Algeciras-Schimmich A, Figdore DJ, Schwarz CG, Lowe VJ, et al. Predicting amyloid PET and tau PET stages with plasma biomarkers. *Brain*. 2023 May 1;146(5):2029–44.
30. Fu J, Lai X, Huang Y, Bao T, Yang J, Chen S, et al. Meta-analysis and systematic review of peripheral platelet-associated biomarkers to explore the pathophysiology of alzheimer's disease. *BMC Neurol*. 2023 Dec 1;23(1).
31. Coomans EM, Verberk IMW, Ossenkoppele R, Verfaillie SCJ, Visser D, Gouda M, et al. A Head-to-Head Comparison Between Plasma pTau181 and Tau PET Along the Alzheimer's Disease Continuum. *Journal of Nuclear Medicine*. 2023 Mar 1;64(3):437–43.
32. Milà-Alomà M, Ashton NJ, Shekari M, Salvadó G, Ortiz-Romero P, Montoliu-Gaya L, et al. Plasma p-tau231 and p-tau217 as state markers of amyloid- β pathology in preclinical Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2022 Sep 1;28(9):1797–801.
33. Wu X, Xiao Z, Yi J, Ding S, Gu H, Wu W, et al. Development of a Plasma Biomarker Diagnostic Model Incorporating Ultrasensitive Digital Immunoassay as a Screening Strategy for Alzheimer Disease in a Chinese Population. *Clin Chem*. 2021 Dec 1;67(12):1628–39.
34. Thijssen EH, La Joie R, Strom A, Fonseca C, Iaccarino L, Wolf A, et al. Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study. *Lancet Neurol*. 2021 Sep 1;20(9):739–52.
35. Teunissen CE, Thijssen EH. Plasma p-tau217: From “new kid” to most promising candidate for Alzheimer's disease blood test. Vol. 143, *Brain*. Oxford University Press; 2020. p. 3170–80.

