



**VNIVERSIDAD  
D SALAMANCA**

CAMPUS OF INTERNATIONAL EXCELLENCE

# **NUEVOS BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

New biomarkers for the early diagnosis  
of Alzheimer's disease

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

CURSO 2023 – 2024

**MOHAMMED SAIDI**

Tutora: Verónica González Núñez

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

*A mi padre, por creer en mí.*

*A mi madre, por cuidarme tanto.*

*A mis hermanos, por su apoyo y cariño.*

*A mi Asma, por su amor incondicional.*

*A mi tutora, la Dra. Verónica González Núñez  
por su paciencia, dedicación  
y acompañamiento.*

*Gracias por ser mi primera y última  
profesora en la facultad de medicina.*



# ÍNDICE

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Resumen: .....                                                     | 7  |
| 2. Introducción:.....                                                 | 11 |
| 3. Justificación: .....                                               | 15 |
| 4. Objetivos: .....                                                   | 17 |
| 5. Material y Métodos: .....                                          | 19 |
| 6. Resultados: .....                                                  | 21 |
| 6.1 Biomarcadores oculares: .....                                     | 21 |
| 6.2. Biomarcadores sanguíneos: .....                                  | 22 |
| 6.2.1. Tau fosforilada (p-tau): .....                                 | 22 |
| 6.2.2. Péptidos AB. ....                                              | 23 |
| 6.2.3. Neurofilamento ligero (NFL):.....                              | 23 |
| 6.2.4. Biomarcadores de apoptosis:.....                               | 23 |
| 6.2.5. Técnicas OMICAs.....                                           | 23 |
| 6.2.6. MicroRNAs: .....                                               | 24 |
| 6.2.7. Monoaminas:.....                                               | 24 |
| 6.2.8. PDS-TTR: .....                                                 | 24 |
| 6.3. Biomarcadores sensoriales:.....                                  | 24 |
| 6.3.1. Olfato: .....                                                  | 24 |
| 6.3.2. Audición: .....                                                | 25 |
| 6.3.3. Visión: .....                                                  | 25 |
| 6.4. Biomarcadores en la mucosa bucal:.....                           | 25 |
| 6.5. Biomarcadores en el EEG:.....                                    | 26 |
| 6.6. Biomarcadores relacionados con la inteligencia Artificial: ..... | 26 |
| 7. Discusión: .....                                                   | 27 |
| 8. Conclusiones: .....                                                | 31 |
| 9. Bibliografía:.....                                                 | 33 |
| 10. Anexos:.....                                                      | 37 |



## **Abreviaturas**

**AB:** beta-amiloide

**CAP:** procesamiento central de la información auditiva

**DNA:** ácido desoxirribonucleico

**EA:** enfermedad de Alzheimer

**EEG:** electroencefalograma

**FAZ:** zona foveal avascular

**FDA:** Agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*, USA)

**GC-IPL:** capa plexiforme interna de células ganglionares

**LCR:** líquido cefalorraquídeo

**miRNA:** micro RNA

**NFL:** neurofilamento ligero

**OCT:** tomografía de coherencia óptica

**PDS:** lipocalina-prostaglandina sintasa

**PET:** tomografía por emisión de positrones

**p-tau:** proteína tau fosforilada

**RM:** resonancia magnética

**rNFL:** capa de fibras nerviosas retinianas

**SEN:** sociedad española de neurología

**TTL:** transtirretina





## 1. Resumen:

---

**Introducción:** La enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo de demencia más frecuente a nivel mundial. Su prevalencia aumenta exponencialmente a partir de los 65 años, y afecta de manera dramática a la calidad de vida de las personas. Aumentar el acceso a la detección y diagnóstico precoz de la EA es de suma importancia. Los biomarcadores actuales son altamente específicos y sensibles, pero su uso está limitado por depender de pruebas de alto coste, baja disponibilidad y carácter invasivo. De ahí surge la necesidad de encontrar nuevos biomarcadores que se alteran en etapas tempranas de la enfermedad y cuya medición esté exenta de esas limitaciones.

**Objetivos:** El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sistemática con el fin de identificar nuevos biomarcadores en investigación que puedan ser útiles para el diagnóstico precoz de la EA:

**Material y métodos:** Para extraer los artículos científicos relevantes para este trabajo se ha usado la base de datos de Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) y el motor de búsqueda “Google Académico”. Se seleccionaron 18 artículos que cumplieran los criterios de inclusión y se realizó una lectura crítica para determinar sus aportaciones, implicaciones y limitaciones.

**Resultados:** Los estudios documentaron mediante Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) alteraciones retinianas características de pacientes con EA. La determinación de p-tau217 sanguínea mostró una alta precisión para detectar la EA. Otros biomarcadores sanguíneos, principalmente el rNFL y la clusterina, se correlacionaron con la evolución clínica de la EA. Además, existe una amplia gama de biomarcadores sanguíneos, oculares, sensoriales y relacionados con la inteligencia artificial que presentan datos preliminares esperanzadores y líneas interesantes de investigación.

**Discusión:** La p-tau217 sanguínea obtuvo excelentes resultados y es el biomarcador más prometedor entre los expuestos. Se necesitan estudios de mayor envergadura y representatividad para reproducir los resultados de los distintos biomarcadores. La posible implementación de estos biomarcadores en el futuro se enfrentaría a varios

desafíos, pero podría suponer, junto al inminente desarrollo de nuevas terapias, una mejoría drástica en el cuidado, la evolución y el tratamiento de la EA.

**Conclusiones:** Los estudios sobre la p-tau217 mostraron una alta precisión, sensibilidad y especificidad para la detección de la EA. Es un biomarcador cuya determinación depende de una prueba de bajo coste y poco invasiva, lo que permitiría superar las limitaciones de los biomarcadores clásicos.

**Palabras clave:** enfermedad de Alzheimer; diagnóstico precoz; biomarcadores; detección; p-tau217.

## Abstract:

---

**Introduction:** Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia worldwide. Its prevalence increases exponentially from the age of 65 onwards, and it dramatically affects people's quality of life. It is of utmost importance to increase access to early detection and diagnosis of AD. Current biomarkers are highly specific and sensitive, but their use is limited due to the high cost, low availability and invasiveness of the tests. Thus, there is a need to find new biomarkers that are altered in early stages of the disease and whose quantification is devoid of these limitations.

**Aim:** The aim of this work is to carry out a systematic literature review in order to identify novel biomarkers under investigation that may be useful for the early diagnosis of AD.

**Material and methods:** Pubmed database (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) and the search engine 'Google Scholar' have been used to obtain relevant scientific articles for this work. Eighteen articles that met the inclusion criteria were selected and a critical reading was carried out to determine their contributions, implications and limitations.

**Results:** Some studies have reported retinal changes characteristic of AD patients by Optical Coherence Tomography (OCT). Blood p-tau217 assay showed high accuracy in detecting AD. Other blood biomarkers, mainly rNFL and clusterin, correlated with the clinical progression of AD. A broad range of blood, ocular, sensory and AI-related biomarkers offer interesting lines of research. The remaining biomarkers yielded preliminary but encouraging results.

**Discussion:** Blood p-tau217 obtained excellent results and is the most promising biomarker among those analysed in this work. Further and more representative studies are required to reproduce the results found for the different biomarkers. The potential use of these biomarkers in the future would face several challenges, but together with the forthcoming development of new disease-modifying therapies, it would lead to a significant improvement in the care, progression and treatment of AD.

**Conclusions:** Studies on p-tau217 showed high accuracy, sensitivity and specificity for the detection of AD. Its determination depends on a low-cost and minimally invasive test, so that p-tau217 could overcome the limitations of classical biomarkers.

**Keywords:** Alzheimer's disease; early diagnosis; biomarkers; detection; p-tau217.

## 2. Introducción:

---

A principios del siglo XX, el Hospital Psiquiátrico de Frankfurt recibió a Auguste Deter, una paciente de mediana edad que sufría una pérdida progresiva de memoria acompañada de síntomas inusuales. A la Sra. Deter le costaba orientarse incluso en su propia casa, comprender la hora del día, la fecha o el sitio donde se encontraba y albergaba sospechas injustificadas de su marido y entorno. Actividades que antes realizaba con total facilidad, como vestirse, asearse o preparar la comida, se le volvieron desafiantes y, paulatinamente, imposibles (1,2). A medida que el tiempo pasaba, su estado empeoraba y sus capacidades cognitivas disminuían rápidamente; tan solo cinco años después del inicio de su enfermedad, Deter falleció ingresada en el mismo hospital.

Lo que no sabía Auguste Deter es que después de su trágico fallecimiento iba a dejar su huella en la Historia de la Medicina, porque su caso se asignó a Alois Alzheimer, médico y neurólogo alemán, que documentó el progreso de sus síntomas y realizó una autopsia postmortem para describir las alteraciones halladas en su corteza cerebral. El conjunto de cambios de comportamiento y hallazgos físicos que describió el doctor Alois definió lo que hoy en día conocemos como Enfermedad de Alzheimer (EA).

Alois Alzheimer resaltó tres cambios que ocurren en el cerebro de las personas afectas por la enfermedad que posteriormente llevaría su nombre; dichas alteraciones biológicas se manifiestan a nivel clínico como alteraciones en el comportamiento y deterioro de las funciones cognitivas de los pacientes (1).

- Primero, notó una pérdida considerable de células nerviosas que se manifestaba en una atrofia cerebral. Los cerebros que pertenecían a personas con EA pesaban menos de lo habitual y presentaban circunvoluciones más estrechas, surcos ensanchados y ventrículos de mayor tamaño. Estos cambios ocurren de forma fisiológica a medida que los humanos envejecen, pero en la enfermedad de Alzheimer son mucho más acentuados y aparecen prematuramente.
- Segundo, las secciones cerebrales obtenidas de las autopsias revelaban acúmulos anómalos de proteínas en forma de placas en el espacio extracelular. Estos agregados peptídicos recibieron después el nombre de “beta-amiloide” (AB), del griego “amylon” que significa “almidón”, porque se parecían a los acúmulos de

almidón. Actualmente, las placas de AB forman parte de los marcadores patológicos de la enfermedad de Alzheimer.

- Finalmente, las neuronas afectadas que seguían vivas presentaban alteraciones en su citoesqueleto, que se traducían en la formación de unos ovillos neurofibrilares. Estos depósitos patológicos que ahora conocemos como filamentos de proteína tau fosforilada (p-tau) se acumulan en el interior de las neuronas, interrumpiendo su función habitual.

Actualmente, la enfermedad de Alzheimer es un problema de salud pública a nivel mundial. Constituye el tipo de demencia más frecuente en personas mayores. Afecta a millones de individuos en el mundo y ocasiona efectos devastadores sobre su calidad de vida y longevidad. Según la Sociedad Española de Neurología (SEN), en España, el número de pacientes que padecen Alzhéimer es de unos 800.000 y cada año se diagnostican en torno a 40.000 nuevos casos (3).

Los métodos de diagnóstico actuales se basan en la información clínica que aporta el paciente y sus familiares, cuestionarios estandarizados para evaluar la cognición y la exploración física exhaustiva. Además, el diagnóstico se apoya en los hallazgos en pruebas de imagen como la PET (tomografía por emisión de positrones) de placas de beta-amiloide y acúmulos de proteína tau, en líquido cefalorraquídeo (LCR) (4). Aun así, la SEN estima que el 80% de los casos leves de la EA no están diagnosticados y que hasta un 40% del total de casos en España no se detectan. Asimismo, a la hora de establecer un diagnóstico clínico, varias regiones del cerebro ya se han dañado irreversiblemente.

Aunque todavía no disponemos de tratamientos modificadores de la enfermedad, varios estudios indican que introducir medidas farmacológicas y ambientales, como cambiar el estilo de vida en fases tempranas, ayuda a mantener la autonomía de los pacientes durante más tiempo y reduce los costes del manejo de la enfermedad (5,6). Adicionalmente, poder detectar los casos de EA en fases iniciales incentivaría la investigación en futuros tratamientos modificadores de la enfermedad, por lo que una detección precoz es de suma importancia.

La principal limitación de los biomarcadores clásicos de la EA, el beta amiloide y la proteína tau total y fosforilada en LCR, junto con las técnicas de neuroimagen, es que son pruebas invasivas y/o de alto coste (7). Esto restringe su alcance y reduce su utilidad

para detectar la EA en estadios prodrómicos. Por lo tanto, surge la necesidad de encontrar nuevos biomarcadores más accesibles y menos costosos.

En este trabajo, presentamos una revisión bibliográfica de los principales biomarcadores con potencial utilidad en la práctica clínica para el cribado y/o diagnóstico precoz de la EA.





### 3. Justificación:

---

La enfermedad de Alzheimer es la primera causa de demencia neurodegenerativa en el mundo y su prevalencia aumenta exponencialmente a partir de los 65 años (8). Su diagnóstico precoz beneficia enormemente a los pacientes, principalmente porque se puede iniciar un tratamiento en las etapas iniciales de la enfermedad, lo cual preserva su actividad diaria durante más tiempo y retrasa su internamiento (7). Pero los posibles beneficios del diagnóstico precoz no solo se limitan a esto: un estudio estima que en Europa el cuidado de los pacientes con EA cuesta unos 30.000 € por persona y año, y la mayor parte de los gastos se asocia con los cuidados informales, que brindan los familiares, amigos o cuidadores de los pacientes (9).

Existen razones para pensar que el diagnóstico precoz podría mitigar la carga económica que soportan las familias de pacientes con EA. En ese sentido, un estudio del Reino Unido ha demostrado que el programa de evaluación y tratamiento tempranos de la EA, aunque su importe inicial sea elevado, benefician a los pacientes y reducen los costes directos totales en más de 3.600 libras por paciente y año y los indirectos, como cuidados sociales y de mantenimiento, en 4.150 libras por paciente y año (10).

Además, un diagnóstico precoz permitiría al paciente planificar mejor su futuro con la ayuda de su médico y el apoyo de sus familiares, determinar los cuidados necesarios, organizar sus asuntos financieros y legales y abordar posibles problemas de seguridad como desapariciones o accidentes de circulación.

Finalmente, un diagnóstico temprano ofrecería más oportunidades de participar en estudios clínicos de investigación en busca de nuevas terapias (11).

Ante el alto coste, el carácter invasivo y la escasa disponibilidad de los biomarcadores clásicos en LCR y pruebas de imagen, junto con el progresivo envejecimiento de la población, surge la necesidad y la pregunta: ¿hay otros biomarcadores que se puedan utilizar en la práctica clínica como método de cribado y/o diagnóstico precoz de la EA?



## **4. Objetivos:**

---

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sistemática crítica con el fin de analizar nuevos posibles biomarcadores con potencial utilidad para la detección precoz de la EA.

Idealmente, esos biomarcadores deben cumplir los siguientes criterios:

1. Alta sensibilidad y especificidad.
2. Bajo coste.
3. No depender de métodos invasivos.



## 5. Material y Métodos:

---

Los datos extraídos para este trabajo fueron obtenidos principalmente de la base de datos de PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).

La estrategia de búsqueda fue la siguiente (Figura 1):

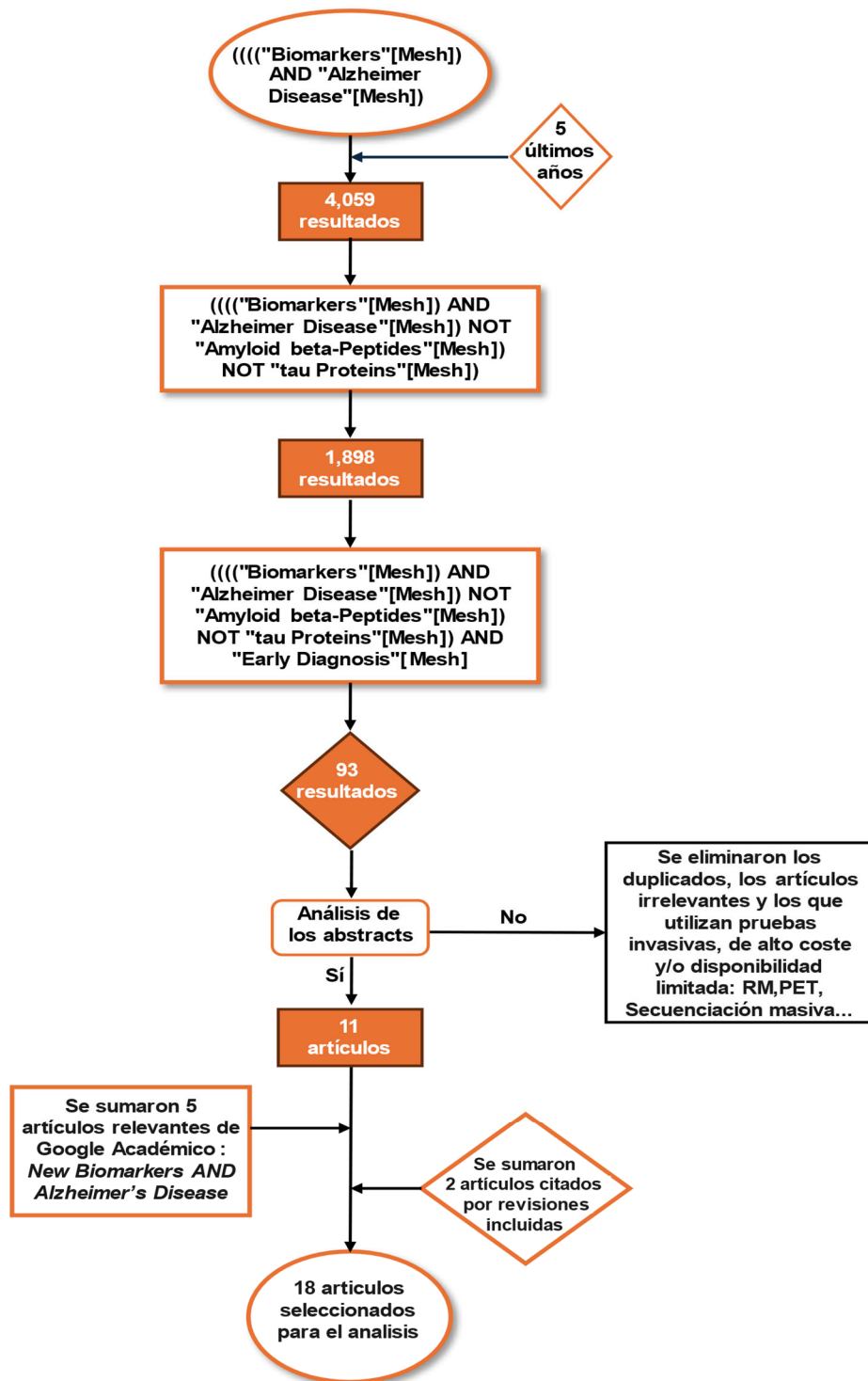
- En primer lugar, con la ayuda del tesoro “*Medical Subject Headings*” (MeSH) se incluyó en el motor de búsqueda los términos “*Biomarkers*” Y “*Alzheimer Disease*”: (“Biomarkers”[Mesh]) AND (“Alzheimer Disease”[Mesh])). Puesto que se requerían los datos más recientes, se acotó la búsqueda a los 5 últimos años. En este primer paso se obtuvieron 4.059 resultados.
- En segundo lugar, para eliminar a los biomarcadores clásicos en LCR, se excluyeron los términos “*beta-amyloid*” y “*tau proteins*”: (“Biomarkers”[Mesh]) AND (“Alzheimer Disease”[Mesh]) NOT (“Amyloid beta-Peptides”[Mesh]) NOT (“tau Proteins”[Mesh])). Este segundo paso redujo el número de resultados a 1.898.
- En tercer lugar, debido a que el objetivo del estudio fue examinar la utilidad de los nuevos biomarcadores en el “diagnóstico precoz” de la EA, se incluyó también en la búsqueda: (((“Biomarkers”[Mesh]) AND (“Alzheimer Disease”[Mesh]) NOT (“Amyloid beta-Peptides”[Mesh]) NOT (“tau Proteins”[Mesh]) AND (“Early Diagnosis”[Mesh])). Este último paso refinó todavía más la búsqueda y se redujo a 93 resultados.

Posteriormente, se analizaron los resúmenes de los artículos seleccionados (*abstracts*) y se excluyeron manualmente todos los estudios irrelevantes, duplicados o con técnicas invasivas, de alto coste y/o poca disponibilidad: RM, PET, secuenciación masiva etc.

Tras analizar la bibliografía de algunos de los artículos seleccionados se añadieron dos artículos mencionados en dos de las revisiones incluidas en el estudio.

Además, se seleccionaron también cinco artículos relevantes para el objetivo del trabajo buscando en "Google Académico con los descriptores “*New Biomarkers*” AND “*Alzheimer’s Disease*”.

Finalmente se seleccionaron 18 artículos que cumplían con los requisitos y objetivos del estudio. A continuación, se realizó una lectura crítica de todos los artículos para analizar a profundidad sus aportaciones, implicaciones y resaltar sus limitaciones.



*Figura 1: El diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda*

## 6. Resultados:

---

### 6.1 Biomarcadores oculares:

Varios estudios plantearon el uso de las alteraciones oculares, que se asociaron a las etapas preclínicas y clínicas de la EA, como biomarcadores. La mayor parte de esos estudios se enfocaron en la retina (12), tejido neurosensorial estratificado que recubre la parte posterior del ojo, y conecta directamente con el cerebro mediante el nervio óptico. Dicho tejido recibe la señal luminosa, la convierte en señales eléctricas que envía finalmente al cerebro para formar la imagen visual.

La retina es parte del sistema nervioso, por lo que se ha considerado una vía accesible para estudiar los trastornos del sistema nervioso central. Se especula que los cambios observados en la retina de las personas con EA pueden deberse a un mecanismo subyacente común que implica la aparición simultánea de la patología de la EA tanto en el cerebro como en la retina. Para detectar los cambios retinianos en la EA, se usaron mayoritariamente la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) y sus distintas modalidades, al ser pruebas rápidas, no invasivas y de alta resolución. Las alteraciones retinianas que se hallaron asociadas a la EA fueron las siguientes (13–15):

#### Cambios estructurales:

Estudios independientes detectaron un adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas retinianas (rNFL) y del complejo plexiforme interno de la capa de células ganglionares (GC-IPL) (16) en comparación con sujetos sanos. Además, el adelgazamiento de la GC-IPL se observó tanto en el deterioro cognitivo leve como la EA en comparación con sanos. Eso sugiere su presencia en fases precoces de la enfermedad, y que precede al cambio de rNFL. Por el contrario, en otro estudio se compararon pacientes beta-amiloide positivos (AB+) y negativos (AB-) se observó un aumento del grosor de la GC-IPL en los AB+. Los autores especularon que probablemente fue debido al proceso inflamatorio inicial.

#### Cambios vasculares:

Estudios recientes demostraron una reducción en la complejidad y la ramificación de los vasos retinianos. En un estudio realizado con adultos mayores cognitivamente normales, de los cuales 14 eran AB+, usando angio OCT, se encontró un aumento del área de la

zona avascular foveal (FAZ) en las personas AB+, y el área de la FAZ discriminó de manera confiable entre personas positivas y negativas para beta-amiloide.

## **6.2. Biomarcadores sanguíneos:**

### **6.2.1. Tau fosforilada (p-tau):**

La p-tau es uno de los principales biomarcadores sanguíneos candidatos para la enfermedad de Alzheimer, ya que mostró una precisión diagnóstica y una especificidad superiores para la enfermedad. Para evaluar la utilidad diagnóstica de p-tau217 plasmática, un estudio reciente publicado en JAMA (17) utilizó ALZpath pTau217, un inmunoensayo disponible en el mercado, en un total de 786 participantes. El p-tau217 plasmático mostró una alta precisión ( $AUC^1 = 0.92$ ) para predecir el acumulo patológico de beta amiloide en PET y LCR y de la tau en LCR. Además, predijo las señales patológicas de PET(AB) con una precisión mayor que la PET (tau) y la p-tau181 de LCR, y equivalente al AB del LCR. Finalmente, el p-tau217 predijo el estado de AB y tau de los participantes mejor que el resto de los biomarcadores sanguíneos incluidos en el estudio: p-tau181, AB42/40, p-tau231, GFAP y el NFL.

Otro estudio de 2 cohortes publicado en *Nature Medicine* en 2024 (18) comparó la precisión diagnóstica de la ratio p-tau217/tau no fosforilada plasmáticas (%p-tau217) con la PET y los marcadores de LCR en la EA. El valor de la ratio %p-tau217 se alteró menos en caso de enfermedad renal que la p-tau217. En ambas cohortes, la ratio %p-tau predijo el estado de AB PET con alta precisión y equivalente al de marcadores de LCR, y el estado de tau PET con mayor precisión que esos.

El enfoque de dos puntos de corte mejoró la precisión del diagnóstico al clasificar los resultados en valores normales, anormales e intermedios. Esto demostró un rendimiento equivalente al de marcadores de LCR en las dos cohortes para predecir la positividad de la PET con A $\beta$  en pacientes con deterioro cognitivo, y superior para predecir el estado de tau en PET. Además, el %p-tau217 tuvo una precisión del 86% para distinguir entre

---

<sup>1</sup> Area Under the Curve (AUC) es una medida de la capacidad del test para distinguir entre pacientes con y sin la enfermedad. Sus valores pueden estar entre 0, el valor mínimo, y 1, el máximo. Por ejemplo:  $AUC=0.8$  significa que hay un 80% de probabilidad de que el modelo pueda distinguir entre pacientes positivos y negativos.



pacientes con EA sintomática vs. asintomática, clínicamente comparable a marcadores de LCR.

### **6.2.2. Péptidos AB:**

Algunos estudios detectaron un incremento de isoformas del péptido AB en sangre de pacientes con EA respecto de controles (19). Sin embargo, ese aumento no se correlacionó con la alteración de marcadores en LCR y los resultados no se reprodujeron en todos los estudios.

### **6.2.3. Neurofilamento ligero (NFL):**

El neurofilamento ligero es una proteína filamentosa que estabiliza la estructura axonal. Se vio que NFL aumenta en sangre de pacientes con EA (20) y que se asocia con el grado de deterioro cognitivo, así como con alteraciones en pruebas de imagen y con la evolución de la enfermedad. No obstante, el NFL no es específico de la EA, por lo que podría ser un marcador de neurodegeneración.

### **6.2.4. Biomarcadores de apoptosis:**

La clusterina es una glicoproteína que desempeña varias funciones fisiológicas, entre ellas la regulación de la apoptosis. Algunos estudios detectaron un aumento de la clusterina sanguínea (7) en pacientes con EA. Además, se correlacionó con la presencia de AB en PET y la atrofia en el hipocampo.

### **6.2.5. Técnicas OMICAs:**

Proteómica plasmática: Varios estudios han aportado combinaciones de proteínas plasmáticas con alta sensibilidad y especificidad para detectar la EA (21), pero su limitación es la dificultad para replicar los resultados. Aun así, algunos perfiles proteómicos de sangre periférica se pueden ser candidatos para futuros estudios, ya que muestran alteraciones desde fases iniciales de la EA.

Metabolómica plasmática: El estudio de la EA esporádica mostró alteraciones metabólicas del perfil lipídico, específicamente de glicerofosfolípidos y esfingolípidos. Aun así, hacen falta estudios de validación externa para los biomarcadores propuestos.

### **6.2.6. MicroRNAs:**

Los microRNAs (miRNA) son secuencias cortas de RNA que regulan la expresión génica. Sus niveles plasmáticos suelen ser consistentes y reproducibles entre los individuos y su expresión se altera en ciertas enfermedades. En ese sentido, algunos estudios (22) identificaron cambios en la expresión de miRNAs en el cerebro y LCR de pacientes con EA, tanto en fases iniciales como tardías. Esos hallazgos sugirieron que los miRNAs pueden ser su utilidad como biomarcadores, pero los resultados no se repitieron en cohortes independientes ni fueron consistentes entre los estudios.

### **6.2.7. Monoaminas:**

La degeneración de los sistemas monoaminérgicos subcorticales es una característica temprana de la EA y se piensa que este cambio se refleja en la sangre; por ello, se están investigando (23) las monoaminas y sus metabolitos como posibles biomarcadores cerebrales para el diagnóstico precoz de la EA, pero los resultados son aún preliminares.

### **6.2.8. PDS-TTR:**

Algunos estudios cuantificaron en LCR un nuevo complejo proteínico específico para la enfermedad de Alzheimer, la lipocalina-prostaglandina sintasa (PDS) y la transtirretina (TTR), y se encontró que estaba elevado en pacientes con EA moderada. En un estudio longitudinal (24) en EE. UU, los investigadores encontraron cambios en cantidad de PDS-TTR tanto en sujetos sanos antes de la conversión al deterioro cognitivo leve como en los sujetos con deterioro cognitivo leve establecido. Los niveles plasmáticos del complejo PDS-TTR se cuantificaron en sujetos con deterioro cognitivo leve y Alzheimer, con métodos ELISA, así como en sujetos de control, y se compararon con los niveles en sujetos con otras enfermedades neurodegenerativas.

## **6.3. Biomarcadores sensoriales:**

### **6.3.1. Olfato:**

Se ha propuesto el olfato como biomarcador de la enfermedad de Alzheimer, ya que se encontraron ovillos neurofibrilares en los bulbos olfatorios de los pacientes con EA. Varios estudios (25) demostraron que la alteración del olfato puede presentarse en la fase

presintomática de la EA, lo que ha sugerido que podría ser útil para identificar las personas en situación de riesgo. Sin embargo, usar el olfato para el cribado en atención primaria presenta varias dificultades: es poco fiable y específico, hay que considerar los factores culturales y la estimulación del nervio trigémino por aromas fuertes.

### **6.3.2. Audición:**

Las autopsias han confirmado la presencia de signos relacionados con la EA en el sistema auditivo, incluido el núcleo coclear. Dos estudios encontraron (25) asociaciones positivas entre los cambios en la respuesta auditiva y los marcadores de la EA o las medidas cognitivas, lo que sugiere que la pérdida auditiva puede ser un indicador de la EA. Algunos autores observaron que, a diferencia de sujetos mayores sanos, a muchos pacientes con EA les cuesta entender el habla en entornos ruidosos o diferenciar los sonidos procedentes de distintas fuentes, lo que indica la disfunción del procesamiento central de la información auditiva (CAP) en la EA. Asimismo, un estudio de cohorte (26) publicado en el *Journal of Alzheimer's Disease* encontró resultados prometedores que asociaron el déficit de CAP con las fases preclínicas de la EA. Los investigadores midieron el déficit en CAP con dos cuestionarios en un grupo de 187 pacientes de riesgo.

### **6.3.3. Visión:**

Varios estudios demostraron que las personas con EA y deterioro cognitivo leve sufren deficiencias visuales y visoespaciales: baja agudeza visual, sensibilidad al contraste y percepción del movimiento. Sin embargo, esos cambios no fueron consistentes ni reproducibles entre los distintos estudios por lo que su importancia como biomarcadores de la EA es cuestionable.

## **6.4. Biomarcadores en la mucosa bucal:**

Muchos estudios apoyan la asociación entre los cambios bioquímicos que ocurren en el cerebro y los tejidos periféricos del mismo origen ectodérmico, como la piel y la mucosa bucal. A esta última se accede fácilmente con un procedimiento barato y no invasivo. Distintos estudios, con un número reducido de muestras, encontraron que en la mucosa bucal de sujetos con EA se expresa más proteína tau, se altera la forma celular y nuclear

y el aumento del contenido del DNA, disminuyen los lípidos neutros, aparecen aneuploidías 17 y 21 y se acortan los telómeros (27).

### **6.5. Biomarcadores en el EEG:**

El análisis de las señales electroencefalográficas (EEG) es un método no invasivo y de bajo coste que puede ser un posible candidato para rastrear el deterioro cognitivo en sus fases prodrómicas en entornos clínicos habituales. Las señales del EEG en pacientes con EA mostraron una ralentización, complejidad reducida, una sincronía disminuida, una pérdida de la conectividad dependiente de la frecuencia y un déficit neuromodulador de los ritmos de EEG (5). Dichas alteraciones no son específicas de la EA, pero podrían ser útiles como primera prueba para seleccionar a los pacientes con mayor riesgo y que deben someterse a más pruebas de confirmación.

### **6.6. Biomarcadores relacionados con la inteligencia Artificial:**

Se sabe que las alteraciones debidas a la EA se manifiestan sutilmente mucho antes del diagnóstico. Por ejemplo, en las personas con EA, los movimientos oculares se pueden afectar en etapas tempranas. Por ello, ha crecido el interés en usar herramientas de Inteligencia Artificial para analizar grandes cantidades de datos que se obtienen de aparatos portátiles o sensores. Con esta aproximación se podrían obtener patrones predictores de la enfermedad en estadio precoz. Esta es un área todavía joven de investigación, pero los pocos estudios publicados hasta el momento han mostrado resultados prometedores (28).

## 7. Discusión:

---

Una vez analizados los artículos seleccionados, dentro de los resultados expuestos sobre los distintos biomarcadores en investigación, los más prometedores hasta el momento son los sanguíneos, en concreto los relacionados con la p-tau217. Los estudios han revelado que la p-tau217 permite diagnosticar la EA con una sensibilidad y especificidad equivalentes, y en algunos casos, superiores a los biomarcadores clásicos de LCR y las pruebas de imagen. A pesar de ello, todavía es difícil extrapolar los resultados a la población debido a las características de las cohortes que se han estudiado. Por ejemplo, los porcentajes de personas con demencia tipo Alzheimer y deterioro cognitivo leve no se corresponden con su prevalencia real, y la mayoría de los estudios carecen de una variedad étnica representativa. Por lo tanto, para superar esas limitaciones será necesario reproducir los resultados en estudios más representativos de la población general. Asimismo, para evaluar la p-tau217, los investigadores se enfrentan con la limitada disponibilidad de inmunoensayos.

A diferencia de la p-tau217, la alteración del AB en sangre como consecuencia de la EA no es tan llamativa y consecuentemente ha demostrado resultados contradictorios en los estudios. Los marcadores de neuro-inflamación, como el NFL, y de apoptosis, como la clusterina, mostraron buena sensibilidad. Aunque no son específicos de la EA, combinarlos con otros biomarcadores podría aumentar su precisión.

Los estudios de alteraciones de la retina detectadas por modalidades de OCT también mostraron resultados significativos, pero no siempre consistentes. Sin embargo, pueden formar una base para futuros estudios prospectivos de mayor envergadura con criterios de inclusión estandarizados y con control del efecto de las enfermedades oftálmicas coexistentes.

La evidencia que respalda la utilidad del resto de biomarcadores es todavía preliminar, limitada y abre la puerta hacia estudios más amplios y rigurosos en ese ámbito.

En un futuro en el que se pudiera diagnosticar a los pacientes con riesgo de EA mediante un método rápido y sencillo, como un análisis de sangre, sería posible resolver los problemas de los casos no detectados y del diagnóstico tardío. Esto implica una consecuencia positiva pero no exenta de preocupaciones: recibir un diagnóstico precoz

de EA implica que esos pacientes se van a enfrentar a una ansiedad anticipada de un proceso incurable y neurodegenerativo, y a “etiquetarse” como paciente de una enfermedad muchas veces estigmatizada en la sociedad (29). Es habitual que las personas con EA se consideren incapaces de tomar sus propias decisiones y de cuidar de sí mismas o de las personas en su entorno. A menudo se excluyen de actividades sociales o son tratadas despectivamente. Como consecuencia, los estudios revelan que las personas afectas o familiares cuidadores pueden esperar años antes de buscar ayuda o consultar a su médico de atención primaria (30).

Asimismo, otro factor a considerar para detectar mejor la EA y en sus fases precoces es la capacidad de los médicos de atención primaria para plantear la sospecha clínica. En ese sentido, estudios realizados en E.E.U.U. han encontrado que estos médicos se enfrentan a obstáculos para diagnosticar los casos de demencia: carecer de la formación y los conocimientos necesarios, la elevada carga asistencial que dificulta la evaluación cognitiva de personas mayores, la limitación de tiempo y el miedo a dar un diagnóstico (31). Por lo tanto, habría que implementar intervenciones educativas a nivel poblacional para sensibilizar, promover la búsqueda de ayuda profesional y desestigmatizar la EA. También serían necesarias intervenciones a nivel profesional para abordar las brechas de conocimiento, las actitudes, los comportamientos y las habilidades relacionadas con la atención de la demencia.

Una preocupación tanto de los profesionales de salud como de los propios pacientes de cara al diagnóstico precoz es no disponer de un tratamiento eficaz. Se ha mencionado previamente que incluso un tratamiento con anticolinesterasas y las medidas preventivas benefician a los pacientes a largo plazo cuando se instauran en fases iniciales. Pero ese argumento es incluso más válido si disponemos de tratamientos modificadores de la enfermedad, es decir, aquellos que van dirigidos a los mecanismos subyacentes y pueden detener o retrasar su progreso. En efecto, tres de los fármacos modificadores de la enfermedad en investigación han dado resultados muy prometedores: Donanemab, Lecanemab y Remternetub (32). Son anticuerpos monoclonales dirigidos contra las placas de AB, la principal proteína que se acumula en la EA. En los ensayos clínicos se observó que Donanemab ralentiza un 20% la pérdida de memoria y un 40% la pérdida de funcionalidad en las actividades diarias, como conducir o manejar el dinero (33,34). Otros ensayos demostraron que Lecanemab ayudó a “aclarar” los depósitos de AB y proteína tau del cerebro y detuvo la progresión de la EA en un 27%, y ralentizó el deterioro de la

calidad de vida. En base a los resultados de esos estudios, la FDA aprobó el uso de Lecanemab en 2023. Los resultados preliminares de Remternetub indican un rendimiento mejor que Donanemab. Estos estudios revelaron que los fármacos modificadores de la enfermedad son más eficaces cuando se administran en etapas tempranas de la EA; en vista del inminente desarrollo de estos tratamientos, cada vez va a ser más importante un mayor acceso al diagnóstico precoz.

Evidentemente, ningún sistema de salud estará preparado para garantizar inicialmente una equidad de acceso a estos tratamientos. Primero debido a su alto coste y segundo porque se requiere una confirmación previa de la EA por las pruebas clásicas limitadas por su alto coste y baja disponibilidad en centros de Atención Primaria. Reducir esa brecha de la desigualdad para recibir un tratamiento sería posible si se dispone de nuevos biomarcadores tempranos fiables, más accesibles y menos costosos.

Por todo ello, los nuevos biomarcadores de la EA, junto con los tratamientos modificadores de la enfermedad, supondrán una gran esperanza para detectar, monitorizar, tratar mejor y entender con mayor profundidad los mecanismos subyacentes de la enfermedad que describió hace un siglo el doctor Alois Alzheimer.





## 8. Conclusiones:

---

La realización de este trabajo de revisión sistemática sobre los biomarcadores más importantes en investigación para el diagnóstico precoz y/o cribado de la EA nos ha permitido elaborar las siguientes conclusiones:

1. Los biomarcadores sanguíneos son los que han mostrado mejores resultados en relación con la sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de los resultados. Dentro de ese grupo destaca la p-tau217 por su alta precisión, sensibilidad y especificidad, y porque su determinación depende de un método poco invasivo (muestra de sangre periférica) y menos costoso que las pruebas clásicas de diagnóstico. Por todo ello, p-tau217 cumple con los criterios planteados en los objetivos para ser considerado un buen biomarcador temprano de EA.
2. Otros biomarcadores, como el NFL y las alteraciones retinianas, presentan futuras e interesantes líneas de investigación.
3. Implementar a estos biomarcadores en la práctica clínica supondrá varios desafíos económicos, sociales y técnicos, pero junto con el desarrollo de nuevas terapias basadas en fármacos modificadores, puede suponer un gran punto de inflexión para el tratamiento de la EA.



## 9. Bibliografía:

---

1. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Agud Aparicio, Hernando Saudan A. Principios de neurociencia. 1. ed. en español. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 2001.
2. Yang HD, Kim DH, Lee SB, Young LD. History of Alzheimer's Disease. Dement Neurocognitive Disord. 2016; 15(4):115-21.
3. Sociedad Española de Neurología. El 35% de los casos de Alzheimer se pueden atribuir a nueve factores de riesgo modificables. [Internet]. 2019 [citado 4 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link280.pdf>
4. Clínica de la Universidad de Navarra. Enfermedad de Alzheimer: síntomas, diagnóstico y tratamiento [Internet]. [citado 4 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/enfermedad-alzheimer>
5. Rossini PM, Di Iorio R, Vecchio F, Anfossi M, Babiloni C, Bozzali M, et al. Early diagnosis of Alzheimer's disease: the role of biomarkers including advanced EEG signal analysis. Report from the IFCN-sponsored panel of experts. Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol. 2020; 131(6):1287-310.
6. Martín Carrasco M, Bulbena Vilarrasa A. Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer. Psiquiatría Biológica. 2003; 10(4):119-32.
7. Altuna-Azkargorta M, Mendioroz-Iriarte M. Blood biomarkers in Alzheimer's disease. Neurologia. 2021; 36(9):704-10.
8. Garre Olmo J. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Rev Neurol. 2018; 66(11):377.
9. Jönsson L, Tate A, Frisell O, Wimo A. The Costs of Dementia in Europe: An Updated Review and Meta-analysis. Pharmacoeconomics. 2023; 41(1):59-75.

10. Getsios D, Blume S, Ishak KJ, MacLaine G, Hernández L. An economic evaluation of early assessment for Alzheimer's disease in the United Kingdom. *Alzheimers Dement*. 2012; 8(1):22-30.
11. National Institute on Aging. Hoja informativa sobre la enfermedad de Alzheimer [Internet]. 2023 [citado 4 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/espanol/enfermedad-alzheimer/enfermedad-alzheimer>
12. Chalkias IN, Tegos T, Topouzis F, Tsolaki M. Ocular biomarkers and their role in the early diagnosis of neurocognitive disorders. *Eur J Ophthalmol*. 2021; 31(6):2808-17.
13. Van Stavern GP. Current opinion neurology: visual pathway biomarkers in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol*. 2020; 33(1):79-86.
14. Chalkias E, Topouzis F, Tegos T, Tsolaki M. The Contribution of Ocular Biomarkers in the Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease versus Other Types of Dementia and Future Prospects. *J Alzheimers Dis JAD*. 2021; 80(2):493-504.
15. Htike TT, Mishra S, Kumar S, Padmanabhan P, Gulyás B. Peripheral Biomarkers for Early Detection of Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Mol Neurobiol*. 2019; 56(3):2256-77.
16. Cheung CY, Mok V, Foster PJ, Trucco E, Chen C, Wong TY. Retinal imaging in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021; 92(9):983-94.
17. Ashton NJ, Brum WS, Di Molfetta G, Benedet AL, Arslan B, Jonaitis E, et al. Diagnostic Accuracy of a Plasma Phosphorylated Tau 217 Immunoassay for Alzheimer Disease Pathology. *JAMA Neurol*. 2024; 81(3):255-63.
18. 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; 30(4):1085-95.
19. Domínguez-Fernández C, Egiguren-Ortiz J, Razquin J, Gómez-Galán M, De Las Heras-García L, Paredes-Rodríguez E, et al. Review of Technological Challenges in Personalised Medicine and Early Diagnosis of Neurodegenerative Disorders. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(4):3321.

20. Zetterberg H, Bendlin BB. Biomarkers for Alzheimer's disease-preparing for a new era of disease-modifying therapies. *Mol Psychiatry*. 2021; 26(1):296-308.
21. Reveglia P, Paolillo C, Ferretti G, De Carlo A, Angiolillo A, Nasso R, et al. Challenges in LC-MS-based metabolomics for Alzheimer's disease early detection: targeted approaches versus untargeted approaches. *Metabolomics Off J Metabolomic Soc*. 2021; 17(9):78.
22. Wu HZY, Ong KL, Seeher K, Armstrong NJ, Thalamuthu A, Brodaty H, et al. Circulating microRNAs as Biomarkers of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*. 2016; 49(3):755-66.
23. Gallo A, Pillet LE, Verpillot R. New frontiers in Alzheimer's disease diagnostic: Monoamines and their derivatives in biological fluids. *Exp Gerontol*. 2021; 152(111452):111452.
24. Bradley-Whitman MA, Abner E, Lynn BC, Lovell MA. A Novel Plasma Based Biomarker of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2015; 47(3):761-71.
25. Romano RR, Carter MA, Monroe TB. Narrative Review of Sensory Changes as a Biomarker for Alzheimer's Disease. *Biol Res Nurs*. 2021; 23(2):223-30.
26. Tuwaig M, Savard M, Jutras B, Poirier J, Collins DL, Rosa-Neto P, et al. Deficit in Central Auditory Processing as a Biomarker of Pre-Clinical Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017; 60(4):1589-600.
27. Avramouli A, Vlamos P. Buccal Mucosa Biomarkers in Alzheimer's Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1195:49-56.
28. Vrahatis AG, Skolariki K, Krokidis MG, Lazaros K, Exarchos TP, Vlamos P. Revolutionizing the Early Detection of Alzheimer's Disease through Non-Invasive Biomarkers: The Role of Artificial Intelligence and Deep Learning. *Sensors*. 2023; 23(9):4184.
29. Swallow J. Expectant futures and an early diagnosis of Alzheimer's disease: Knowing and its consequences. *Soc Sci Med*. 2017; 184:57-64.

30. Lohmeyer JL, Alpınar-Sencan Z, Schicktanzt S. Attitudes towards prediction and early diagnosis of late-onset dementia: a comparison of tested persons and family caregivers. *Aging Ment Health*. 2021; 25(5):832-43.
31. de Levante Raphael D. The Knowledge and Attitudes of Primary Care and the Barriers to Early Detection and Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Med Kaunas Lith*. 2022; 58(7):906.
32. Belder CRS, Schott JM, Fox NC. Preparing for disease-modifying therapies in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2023; 22(9):782-3.
33. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023; 330(6):512-27.
34. Gregory S. Three promising drugs for treating Alzheimer's disease bring fresh hope [Internet]. Alzheimer's Society. [citado el 12 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.alzheimers.org.uk/blog/three-promising-drugs-for-treating-alzheimers-disease-bring-fresh-hope>

## 10. Anexos:

| Autor                         | Título                                                                              | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                    | Conclusiones                                                                                                                                             | Limitaciones                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Biomarcadores oculares</b> |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                             |
| Chalkias et al.<br>2021       | Ocular biomarkers and their role in the early diagnosis of neurocognitive disorders | El adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas retinianas (rNFL) y del complejo de células ganglionares (GCC) en pacientes con EA.<br><br>Varias estructuras oculares como la película lagrimal, la córnea, el humor acuoso y el cristalino muestran alteraciones en la EA. | El estudio de las estructuras oculares, especialmente la retina, es prometedor para encontrar biomarcadores que permitan el diagnóstico precoz de la EA. | El coste, la accesibilidad y la interpretación de imágenes de OCT son factores que pueden limitar su uso. Los resultados no se han reproducido en estudios longitudinales con tamaño de muestra suficiente. |
| Stavern et al.<br>2020        | Current opinion neurology: visual pathway biomarkers in Alzheimer's disease         | Se ha documentado una menor agudeza visual y otras alteraciones de la función visual, como la visión cromática, en pacientes con EA.                                                                                                                                          | Las alteraciones oculares y del sistema visual son prometedoras como biomarcadores de la EA, en                                                          | La inconsistencia de resultados entre estudios de retina.<br><br>Los tamaños reducidos de muestras.                                                                                                         |

|                      |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      |                                                                                                                                                | Se observan alteraciones estructurales y funcionales en la retina y el nervio óptico de pacientes con EA.                                                                                                                                                                                             | particular las imágenes de retina.                                                                                                                                                                                             | La falta de estudios de validación.                                                                                                                                                                                              |
| Chalkias et al. 2021 | The Contribution of Ocular Biomarkers in the Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease versus Other Types of Dementia and Future Prospects | <p>La afectación de varios aspectos de la función y estructuras visual en pacientes con EA.</p> <p>Se ha observado un adelgazamiento de rNFL y GC-IPL en pacientes con EA.</p> <p>Densidad disminuida de vasos retinianos y aumento de FAZ en EA</p>                                                  | Los resultados indican que varios biomarcadores oculares podrían ser útiles tanto para el diagnóstico precoz como la discriminación entre distintos tipos de demencia.                                                         | Los estudios incluidos no han examinado la presencia de esas alteraciones en otros tipos de demencia. Los estudios excluyen a personas con patologías oculares. Hay que tener en cuenta los efectos oculares del envejecimiento. |
| Htike et al. 2019    | Peripheral Biomarkers for Early Detection of Alzheimer's and Parkinson's Diseases                                                              | <p>Se detectó un aumento de los depósitos de AB en el citoplasma de las células fibrosas del cristalino de los pacientes con Alzheimer.</p> <p>En la retina de pacientes con EA se ha observado: una disminución del flujo sanguíneo, venas más estrechas y un adelgazamiento significativo de la</p> | El estudio del grosor de rNFL puede ser útil para diagnosticar las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer. Los biomarcadores periféricos, aunque se han explorado en diversos tejidos, como las células sanguíneas, los | <p>Los resultados han sido contradictorios entre los estudios que utilizaron los mismos biomarcadores.</p> <p>Las limitaciones de estandarización, las variaciones en las condiciones de laboratorio y</p>                       |



|                                 |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                              |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 |                                                                        | rNFL. Se ha notado la degeneración de las células ganglionares de la retina (RGC) en pacientes con EA                                                                                                                        | fibroblastos cutáneos, la saliva, la mucosa olfativa, el estómago, el colon, el corazón y el sistema nervioso periférico, aún se encuentran en las primeras etapas de desarrollo.         | la interpretación de los datos experimentales.                                                                                                               |
| Cheung et al. 2021              | Retinal imaging in Alzheimer's disease                                 | Los pacientes con EA tenían un adelgazamiento de la rNFL y GC-ILP macular en comparación a controles. Cheung et al. hallaron que el GC-IPL macular discriminaba mejor que el rNFL peripapilar entre EA y controles normales. | Las nuevas tecnologías de imagen retiniana están cada vez más disponibles, no son invasivas, son comparativamente de bajo costo y fáciles de usar para estudios clínicos y poblacionales. | Se necesitan estudios longitudinales y estudios de replicación más amplios para validar las medidas de diagnóstico por imágenes retinianas asociadas a la EA |
| <b>Biomarcadores sanguíneos</b> |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                              |
| Ashton et al. 2024              | Diagnostic Accuracy of a Plasma Phosphorylated Tau 217 Immunoassay for | El p-tau217 plasmático mostró una alta precisión (AUC $\geq$ 0.92) para predecir la señal anormal de AB-PET y la AB42/40 anormal del LCR.                                                                                    | EL inmunoensayo p-tau217, podría impulsar el empleo de biomarcadores sanguíneos en entornos clínicos y proporcionar una herramienta                                                       | La dificultad para generalizar los resultados debido a la prevalencia del deterioro cognitivo en las cohortes usadas y la falta de                           |

|                        |                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                    |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        | Alzheimer Disease Pathology                                                                                      | <p>El p-tau217 plasmático superó a la atrofia del hipocampo, la PET con tau y el p-tau181 en el LCR en predecir una PET con A<math>\beta</math> anormal en los estudios WRAP y TRIAD.</p> <p>El p-tau217 plasmático, solo o junto con las variables demográficas (edad, sexo, APOE), superó a todos los demás biomarcadores plasmáticos (ptau181, ptau231, AB42/40, GFAP, NFL) y sus combinaciones optimas en la predicción del estado de amiloide y tau.</p> | fiable para la detección de la patología de la EA, y la selección de pacientes candidatos para terapias antiamiloides.                                                                              | diversidad étnica. No se consideran otros factores que pueden aumentar la ptau217, como enfermedades coexistentes.                 |
| Barthélemy et al. 2024 | Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests. | <p>En la cohorte 1 el rendimiento de la %ptau217 para clasificar el estado de AB PET fue alto y equivalente al de marcadores de LCR, con AUC=.97. Resultados similares se han obtenido en cohorte 2. En cohorte 1 y 2 el %ptau217 superó a los de LCR para</p>                                                                                                                                                                                                | La ratio %ptau217 en plasma predice con alta precisión el estado de AB, de manera equivalente o superior a los marcadores de LCR. Su implementación en la práctica clínica disminuiría la necesidad | El VPP y el NPV, están influenciadas por la prevalencia de la enfermedad en las poblaciones estudiadas, lo que podría afectar a la |

|                       |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       |                                                                                                                 | <p>clasificar el estado de tauPET. En la predicción del estado de AB PET el %ptau obtuvo alta precisión &gt;90% en las dos cohortes comparable a la de marcadores de LCR. En la predicción de tau PET la %ptau217 superó a los LCR en la cohorte 1 y fueron equivalentes en cohorte 2.</p> <p>El enfoque de dos puntos de corte mejoró la precisión de la %ptau.</p> | de PET o pruebas de LCR para el diagnóstico de la EA.                                                                                                                                                                                                                      | <p>generalización de los resultados.</p> <p>La espectrometría de masas es una técnica que mostró mejor precisión que los inmunoensayos, pero al ser más cara, su uso sería más limitado.</p> |
| Domínguez et al. 2023 | Review of Technological Challenges in Personalised Medicine and Early Diagnosis of Neurodegenerative Disorders. | <p>Los biomarcadores como el cociente de AB, el ApoE y las diferentes formas de tau (ptau181, ptau217, pTau231) en el plasma son prometedores para diagnosticar la EA, controlar la progresión de la enfermedad y diferenciarla de otras demencias.</p> <p>El neurofilamento ligero (NFL) es un biomarcador neuroespecífico que</p>                                  | Los biomarcadores moleculares muestran ventajas, como la alta sensibilidad en las primeras etapas de la enfermedad, la facilidad de medición en muestras de fluidos y la sencilla implementación en los sistemas de detección. Por eso, son candidatos para el diagnóstico | <p>La dificultad para estandarizar y validar los biomarcadores entre laboratorios.</p> <p>Los resultados son inconsistentes entre estudios.</p>                                              |

|                        |                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                                                                                           | puede ayudar a diagnosticar varios trastornos neurodegenerativos, incluida la EA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | precoz de las enfermedades neurodegenerativas.                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Zetterberg et al. 2021 | Biomarkers for Alzheimer's disease—preparing for a new era of disease-modifying therapies | <p>La correlación entre la relación AB42/AB40 en el plasma y el LCR es débil.</p> <p>En estudios recientes el p-tau181 plasmático mostró buenos resultados para predecir la patología cerebral de la EA. En la EA familiar, los niveles de NFL en sangre mostraron cambios alrededor de una década antes del inicio clínico de los síntomas. Los niveles plasmáticos de GFAP aumentan en los pacientes con Alzheimer en comparación con los controles sanos.</p> | <p>Los biomarcadores sanguíneos como la relación AB42/AB40 y sobre todo la p-tau, pueden ser útiles como pruebas de cribado de la EA en Atención Primaria.</p> <p>Los biomarcadores líquidos, como ptau y el NFL, ofrecen una opción prometedora para detectar y monitorizar la eficacia del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.</p> | <p>Los estudios seleccionados se centran únicamente en los biomarcadores sanguíneos.</p> <p>El artículo menciona la importancia de considerar la enfermedad de Alzheimer comórbida en otras enfermedades neurodegenerativas, pero no profundiza en el tema ni menciona las implicaciones.</p> |
| Reveglia et al. 2021   | Challenges in LC-MS-based metabolomics for Alzheimer's                                    | Las alteraciones lipídicas desempeñan un papel crucial en la fisiopatología de la enfermedad de                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Las técnicas metabolómicas, en especial los que estudian los perfiles lipídicos son muy                                                                                                                                                                                                                                                     | Se necesitan más estudios de validación para confirmar la eficacia y la fiabilidad de los                                                                                                                                                                                                     |

|                |                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                | disease early detection: targeted approaches versus untargeted approaches       | Alzheimer. Los análisis metabolómicos pueden ayudar a caracterizar los perfiles metabólicos de los pacientes en diferentes estadios de la EA, a monitorizar la progresión de la enfermedad y a identificar a las personas en riesgo. La integración de los datos metabolómicos con otros datos clínicos, genéticos y de imágenes podría mejorar el diagnóstico de la EA. | prometedoras para la detección temprana y el seguimiento de la EA.                                                                                                     | enfoques metabolómicos en entornos clínicos. En el artículo no se analizan las posibles consideraciones éticas, las implicaciones financieras o los desafíos prácticos que pueden surgir al trasladar los hallazgos metabolómicos a la práctica clínica para el diagnóstico de la EA |
| Wu et al. 2016 | Circulating microRNAs as Biomarkers of Alzheimer's Disease: A Systematic Review | En los casos con EA comparados con los controles sanos se ha visto un aumento en la expresión de 20 tipos de miRNA y una disminución en 32 tipos. En sujetos con deterioro cognitivo leve comparados con sanos se ha encontrado que: 4 tipos de miRNA y 6 pares aumentaron su expresión. La expresión de MiR-132,                                                        | Los resultados sugieren que los miARN pueden diferenciar a los pacientes con EA o deterioro leve de un grupo de comparación sano con una precisión de moderada a alta. | No todos los estudios proporcionaron datos sobre la sensibilidad y especificidad de los miRNAs en distinguir entre pacientes con EA o deterioro cognitivo leve y sanos. Los resultados no se han repetido en cohortes                                                                |

|                        |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                                                                                                           | un tipo de miRNAs, fue alta de forma consistente en 3 estudios.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | independientes y han mostrado resultados inconsistentes entre los estudios.                                                                                                                     |
| Gallo et al.<br>2021   | New frontiers in Alzheimer's disease diagnostic:<br>Monoamines and their derivatives in biological fluids | Los estudios sugieren alteraciones de los sistemas dopaminérgico noradrenérgico y serotoninérgico en la EA que pueden estar relacionados con las manifestaciones clínicas.<br>Se han observado anomalías en las concentraciones sanguíneas de noradrenalina y sus metabolitos en la EA. Las plaquetas alteran su absorción y liberación de serotonina en la EA. | Las monoaminas, como la noradrenalina, la dopamina y la serotonina, junto con sus derivados, se han convertido en posibles biomarcadores para el diagnóstico precoz de la EA. Los cambios en estas moléculas en los fluidos biológicos son prometedores para identificar una firma molecular de la EA. | Se requieren estudios de validación para establecer la eficacia y fiabilidad de la determinación de monoaminas para el diagnóstico de la EA. Los resultados obtenidos son todavía preliminares. |
| Bradley et al.<br>2015 | A Novel Plasma Based Biomarker of Alzheimer's Disease                                                     | Los niveles plasmáticos del complejo PDS-TTR disminuyeron en los sujetos con deterioro leve y con probabilidad de Alzheimer en comparación con los controles sanos.                                                                                                                                                                                             | El complejo PDS-TTR muestra cierta especificidad por la EA y sus alteraciones podrían tener utilidad diagnóstica en los                                                                                                                                                                                | Los resultados no son generalizables todavía. Se necesita su reproducción y validación en más estudios.                                                                                         |

|                                  |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | primeros estadios de la enfermedad.                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Biomarcadores sensoriales</b> |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                     |
| Romano et al. 2021               | Narrative Review of Sensory Changes as a Biomarker for Alzheimer's Disease | Se encontraron asociaciones entre las medidas del olfato y el diagnóstico de la EA, así como con el estado genético, la función cognitiva y los cambios en la estructura cerebral. Dos estudios encontraron asociaciones positivas entre los cambios en la respuesta auditiva y los marcadores de la EA o las medidas cognitivas. Los estudios han demostrado que las personas con Alzheimer y deterioro cognitivo leve (DCL) tienen deficiencias visuales, como la sensibilidad al contraste, y visuoespaciales. | La identificación de biomarcadores no invasivos de la enfermedad de Alzheimer, como las alteraciones sensoriales, podría permitir la detección temprana y la intervención antes de que aparezca el deterioro cognitivo. | El número limitado de estudios sobre las alteraciones sensoriales como biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer dificulta la generalización de los hallazgos y la capacidad de extraer conclusiones definitivas. |
| Tuwaig et al. 2017               | Deficit in Central Auditory Processing                                     | Las puntuaciones en pruebas que examinan la CAP se correlacionaron                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Aunque las pruebas de CAP no deben considerarse actualmente                                                                                                                                                             | Resultados no permiten todavía hacer conclusiones                                                                                                                                                                   |

|                                         |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | as a Biomarker of Pre-Clinical Alzheimer's Disease | con los cambios en el grosor cortical en las regiones del cerebro implicadas en el lenguaje en la EA.                                                                                                                                                                                                                                                                                 | para la detección temprana o la predicción en el trabajo clínico, el estudio sugiere que merecen una mayor investigación como indicadores del progreso de la enfermedad.                                                                                                                                                                  | definitivas sobre el déficit de CAP como biomarcador de la EA. No se tomaron en cuenta la influencia de comorbilidades sobre la CAP. |
| <b>Biomarcadores en la mucosa bucal</b> |                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                      |
| Avramouli et al. 2020                   | Buccal Mucosa Biomarkers in Alzheimer's Disease    | Los cambios en las células de BM en EA consisten en: expresión mayor de proteína tau, cambios celulares y nucleares morfológicos, aumento del contenido del DNA, aparición de aneuploidías de cromosomas 17 y 21 y telómeros más cortos, alteración del contenido de lípidos neutros. Todos estos cambios se plantean como posibles dianas para llegar a un diagnóstico precoz de EA. | Los biomarcadores de EA basados en células periféricas tienen un gran potencial para detectar la señalización molecular disfuncional que ocurre en las primeras etapas de la enfermedad. Sin embargo, la mayoría de esos biomarcadores periféricos se encuentran en etapas de descubrimiento y su desarrollo sigue estando subfinanciado. | Los resultados son preliminares. Se necesita reproducir los resultados y estudios de validación.                                     |



| Biomarcadores en EEG                                      |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rossini et al.<br>2020                                    | Early diagnosis of Alzheimer's disease: the role of biomarkers including advanced EEG signal analysis. Report from the IFCN-sponsored panel of experts | Los investigadores han identificado en EEG anomalías en las respuestas h y d relacionadas con los eventos en pacientes con EA y deterioro cognitivo leve. Las señales del EEG en pacientes con EA muestran una ralentización, complejidad reducida, sincronía disminuida, pérdida de la conectividad dependiente de la frecuencia y un déficit neuromodulador de los ritmos de EEG. | Las pruebas neurofisiológicas como el EEG podrían tener utilidad para el cribado de pacientes con alto riesgo para presentar EA.                                             | La variabilidad en las técnicas de análisis e interpretación de EEG. La necesidad de estudios longitudinales para confirmar la eficacia de las señales de EEG. |
| Biomarcadores relacionados con la inteligencia artificial |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                |
| Vrahatis et al.<br>2023                                   | Revolutionizing the Early Detection of Alzheimer's Disease through Non-Invasive Biomarkers: The Role of Artificial                                     | Las técnicas no invasivas, como la monitorización de los componentes sanguíneos, los aparatos portátiles y los biosensores, podrían ofrecer una gran cantidad de datos útiles para la detección temprana de la EA.                                                                                                                                                                  | El creciente volumen de datos biomédicos obtenidos mediante técnicas no invasivas está impulsando una nueva era de la medicina, en la que la digitalización y la integración | Desafíos relacionados con la seguridad y privacidad de los datos. Son necesarios estudios longitudinales y de mayor envergadura para                           |

|  |                                |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                              |                                                  |
|--|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|  | Intelligence and Deep Learning | La integración de la inteligencia artificial (IA) y el aprendizaje profundo es crucial para analizar la enorme cantidad de datos generados por las técnicas no invasivas, y extraer patrones relacionados con la EA. | de técnicas de IA y aprendizaje profundo están transformando la perspectiva de la predicción y el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. | evaluar la utilidad de las técnicas mencionadas. |
|--|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|