

Efectividad diagnóstica de la determinación de las isoformas fosforiladas de la proteína tau (p-tau) en muestras de sangre (plasma y/o suero) en la enfermedad de Alzheimer

Diagnostic effectiveness of the determination of phosphorylated isoforms of tau protein (p-tau) in blood samples (plasma and/or serum) in Alzheimer's disease

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



Efectividad diagnóstica de la determinación de las isoformas fosforiladas de la proteína tau (p-tau) en muestras de sangre (plasma y/o suero) en la enfermedad de Alzheimer

Diagnostic effectiveness of the determination of phosphorylated isoforms of tau protein (p-tau) in blood samples (plasma and/or serum) in Alzheimer's disease

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



**GOBIERNO
DE ESPAÑA**



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRODUCTOS DE SALUD



ALC Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
Instituto de Salud
Carlos III

Efectividad diagnóstica de la determinación de las isoformas fosforiladas de la proteína tau (p-tau) en muestras de sangre (plasma y/o suero) en la enfermedad de Alzheimer. Mario Cárdbaba Arranz. Carlos Alberto Sánchez Piedra. Esther Elena García Carpintero. Iñaki Imaz Iglesia. Ministerio de Sanidad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III. 2023.

1 archivo pdf; (Informes, Estudios e Investigación)

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer; efectividad diagnóstica; biomarcadores sanguíneos; proteína tau fosforilada.

Keywords: Alzheimer's disease; diagnostic effectiveness; blood biomarkers, phosphorylated tau protein.

Autores:

Mario Cárdbaba Arranz. Carlos Alberto Sánchez Piedra. Esther Elena García Carpintero. Iñaki Imaz Iglesia.

Convenio de colaboración/financiación:

Este documento ha sido realizado por el/la Introducir agencia/unidad en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 15 de junio de 2022.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III sin que la colaboración de los revisores presuponga por su parte la completa aceptación del mismo. Los revisores del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Revisión del informe:

Este informe ha sido revisado por Guadalupe Ruiz Martín, Jefa de Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica en el Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés.

Para citar este informe:

Cárdbaba Arranz M, Sánchez Piedra C, García Carpintero E, Imaz Iglesia I. Efectividad diagnóstica de la determinación de las isoformas fosforiladas de la proteína tau (p-tau) en muestras de sangre (plasma y/o suero) en la enfermedad de Alzheimer. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Ministerio de Sanidad. Madrid. 2023 Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Agradecimientos:

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III agradece a la Dra. Guadalupe Ruiz Martín su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Declaración de conflicto de interés:

Los autores y revisores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.

Información editorial:

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III.

Fecha de edición: 2024

Contacto: imaz@isciii.es

Instituto de Salud Carlos III

NIPO pdf: 156240308

NIPO Epub: 156240313

Ministerio de Sanidad

NIPO pdf: 133-24-035-6

NIPO Epub: 133-24-034-0

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Índice

ÍNDICE DE TABLAS	6
ÍNDICE DE FIGURAS	7
SIGLAS Y ACRÓNIMOS	8
RESUMEN	10
SUMMARY.....	15
1. INTRODUCCIÓN	20
2. OBJETIVOS	26
2.1. Objetivo general.....	26
2.2. Alcance	26
3. METODOLOGÍA.....	27
3.1. Criterios de selección de estudios.....	27
3.2. Criterios de exclusión	28
3.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	29
3.4. Proceso de selección de estudios	30
3.5. Evaluación crítica del riesgo de sesgo	30
3.6. Extracción de datos y síntesis de evidencia.....	31
3.7. Participación de los agentes de interés.....	31
4. RESULTADOS	33
4.1. Revisión sistemática de la literatura	33
4.2. Descripción y calidad de los estudios seleccionados	34
4.2.1. Características de los estudios seleccionados.....	34
4.2.2. Calidad metodológica.....	44
4.3. Resultados	47
4.3.1. Eficacia/efectividad.....	47
4.3.2. Participación de pacientes y cuidadores.....	51
4.3.3. Entrevista a la paciente.....	51
4.3.4. Entrevista a la cuidadora.....	52

5. DISCUSIÓN	55
6. CONCLUSIONES.....	64
7. REFERENCIAS	65
8. ANEXOS.....	71
ANEXO 1. Estrategia de búsqueda.....	71
ANEXO 2. Referencias de estudios excluidos.....	74
ANEXO 3. Características de los estudios	80
ANEXO 4. Evaluación de la calidad de los estudios seleccionados	89
ANEXO 5. Transcripción entrevistas. Participación de pacientes y cuidadores	94

Índice de tablas

Tabla 1. Criterios de inclusión.....	28
Tabla 2. Resumen de resultados. Valores AUC	50

Índice de figuras

Figura 1. Proceso de selección de estudios (diagrama de flujo).....	33
--	----

Siglas y acrónimos

ADNeT	<i>Australian Dementia Network</i>
ADNI	<i>Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Study</i>
A β -42	Beta Amiloide - 42
AIBL	<i>Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle study of aging</i>
AUC	Área Bajo la Curva (<i>Area Under Curve</i>)
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades, 10. ^a edición
CN	Cognitivamente Normal
DCL	Deterioro Cognitivo Leve
DCL-EA	Deterioro Cognitivo Leve tipo Enfermedad de Alzheimer
DE	Desviación Estándar
DSM-IV	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales - 4. ^a edición, (por sus siglas en inglés, <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition</i>)
DSM-V	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales - 5. ^a edición, (por sus siglas en inglés, <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition</i>)
EA	Enfermedad de Alzheimer
EMA	European Medicines Agency
EUA	Estados Unidos de América
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDG-PET	[18F]fluorodeoxyglucose - Tomografía por Emisión de Positrones
IC	Intervalo de Confianza
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
MRI/RM	Resonancia Magnética (MRI, por sus siglas en inglés, <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MSD	<i>Meso Scale Discovery</i>
PET/TEP	Tomografía por Emisión de Positrones (PET, por sus siglas en inglés, <i>Positron Emission Tomography</i>)
PET- A β	Tomografía por Emisión de Positrones para detectar el depósito de proteína beta-amiloide A β

PET-tau	Tomografía por Emisión de Positrones para detectar el depósito de proteína tau
PICO	<i>Population-Intervention-Comparison-Outcome</i>
PL	Punción Lumbar
p-tau	Proteína Tau Fosforilada
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i> ; curva ROC
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
Simoa	<i>Single Molecular Array</i>
SNS	Sistema Nacional de Salud
SUVR	<i>Standardized Uptake Value Ratios</i>
TAC	Tomografía Axial Computarizada
t-tau	Proteína Tau total
VPP	Valor Predictivo Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo

Resumen

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la enfermedad neurodegenerativa dependiente de la edad más frecuente. Se caracteriza clínicamente por causar una demencia e histopatológicamente por la aparición de placas de amiloide y de ovillos neurofibrilares (NFT por sus siglas en inglés), producidos por el depósito extracelular de beta amiloide ($A\beta$) y la agregación intracelular de proteína tau hiperfosforilada (p-tau). Se puede considerar la EA como un continuo que comprende la transición desde una fase preclínica asintomática, en la que se pueden detectar cambios patológicos en el cerebro mediante pruebas de imagen y análisis en líquido cefalorraquídeo (LCR), a una fase prodrómica de deterioro cognitivo leve (DCL) hasta alcanzar la fase demencia establecida. El DCL representa un estado intermedio entre los cambios cognitivos del envejecimiento y la demencia temprana.

En la actualidad, el diagnóstico de la EA se basa en su presentación clínica, apoyándose también en la realización de determinados exámenes y test neuropsicológicos. El diagnóstico de certeza se basa en la aplicación de determinados criterios diagnósticos y en su caso, la demostración de las lesiones morfológicas características de la enfermedad. Hasta el momento, las técnicas diagnósticas basadas en la detección de biomarcadores como las proteínas beta-amiloide y tau, presentes en LCR y las pruebas de neuroimagen PET han resultado ser las herramientas más útiles para el diagnóstico in vivo de la EA, pero sus elevados costes, el carácter invasivo de la prueba, la exposición a radiación y la limitación de su uso al ámbito hospitalario dificultan su empleo generalizado. Por otro lado, el diagnóstico definitivo de la EA aún precisa de la confirmación anatomopatológica post-mortem. Revisiones recientes han informado que las concentraciones en sangre de las proteínas amiloides y tau fosforilada se correlacionan con sus correspondientes concentraciones en el LCR y también con la patología cerebral de amiloide y tau detectada mediante escáneres PET.

Se ha sugerido que estos biomarcadores sanguíneos, entre otros, podrían superar las limitaciones de las pruebas en LCR y de imagen PET, ayudando en el diagnóstico precoz y preciso de la EA, en el seguimiento de la progresión de la enfermedad y la valoración de los efectos del tratamiento.

Objetivos

Objetivo general

Estudiar la efectividad diagnóstica de la determinación de las isoformas fosforiladas de la proteína tau (p-tau) en muestras de sangre (plasma y/o suero) en relación con la EA o DCL debido a EA, desde la perspectiva del SNS español.

Los objetivos secundarios son:

- Determinar el rendimiento diagnóstico de la determinación de las isoformas fosforiladas de la proteína tau (p-tau) en muestras de sangre (plasma y/o suero) en relación con la EA o deterioro cognitivo leve (DCL) debido a EA en comparación con el diagnóstico mediante criterios clínicos, biomarcadores en LCR o imágenes PET.
- Determinar el rendimiento diagnóstico de la determinación de las isoformas fosforiladas de la proteína tau (p-tau) en muestras de sangre (plasma y/o suero) en comparación con el diagnóstico definitivo post mortem de la EA.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura científica disponible sobre la efectividad diagnóstica de la determinación de las isoformas fosforiladas de la proteína tau (p-tau) en muestras de sangre (plasma y/o suero) en relación con la enfermedad de Alzheimer (EA) o deterioro cognitivo leve (DCL) debido a EA en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2000 hasta el 1 de septiembre de 2022 (período que permite incluir el comienzo de la utilización de las técnicas de diagnósticos denominadas ultrasensibles).

Resultados

La revisión sistemática de la literatura permitió identificar 3.609 referencias. (1.880 en EMBASE, 1.593 en MEDLINE y 136 en Cochrane). Una vez excluidos los duplicados (n=1.798), se incluyeron un total de 1.811 referencias para su valoración por título y resumen. La selección por título y resumen permitió excluir 1.739 referencias. De los 18 artículos elegidos, la lectura a texto completo permitió

excluir 13 artículos por diferentes causas. Finalmente, se seleccionaron 5 estudios primarios, tratando 2 de los mismos sobre la proteína p-tau181, otros 2 sobre la p-tau217 y un estudio sobre la p-tau181 y la p-tau217. La calidad de los estudios seleccionados era baja, con una elevada probabilidad de sesgos, según los criterios QUADAS-2. No se estimó adecuado realizar una síntesis cuantitativa de los hallazgos provenientes de los estudios seleccionados al tener que combinar resultados obtenidos con tecnologías de diferentes plataformas analíticas, aplicadas en estudios de pequeños tamaños muestrales con participantes seleccionados y agrupados según criterios diagnósticos heterogéneos. No se ha encontrado evidencia sobre el coste-efectividad del uso de estos biomarcadores en sangre ni de las repercusiones de su implantación generalizada en la organización y funcionamiento de los servicios que atiendan a pacientes susceptibles de precisar un diagnóstico de EA.

Los estudios seleccionados se caracterizaban por un diseño observacional de casos y controles anidados escogidos en el seno de diferentes cohortes prospectivas. Este tipo de diseño presenta un alto riesgo de sesgo de selección que puede conllevar una sobreestimación de la exactitud diagnóstica. Además, en tres de los cuatro estudios se detecta un elevado riesgo de sesgo de información (sospecha diagnóstica) ya que no se garantizó una evaluación de la prueba índice sin conocer el resultado del estándar de referencia. Los estudios identificados son muy heterogéneos respecto a los criterios diagnósticos utilizados para clasificar a los participantes y en cuanto a la tecnología diagnóstica utilizada. Asimismo, a la clasificación inicial de los participantes según criterios clínicos (EA, DCL, CN: cognitivamente normal) se añadió posteriormente el resultado de una prueba PET-A β (positivo o negativo) por lo que los sujetos se distribuyeron finalmente en subgrupos según el diagnóstico clínico y el resultado del PET-A β . Además, en uno de los estudios se analizó una isoforma de p-tau217 que no es exactamente la misma que la estudiada habitualmente. Esta heterogeneidad impide la combinación de resultados en indicadores conjuntos.

Como medida de resultado del rendimiento diagnóstico, en cuatro de los estudios seleccionados se indicaron las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) y el valor AUC (Área Bajo la Curva) de diferentes comparaciones entre los participantes con EA/DCL y el grupo de controles sanos. En uno de los estudios no se proporcionó la curva ROC sino únicamente el valor del AUC al comparar participantes con EA con sujetos sanos cognitivamente normales (CN). A partir de un valor AUC no es posible calcular otros parámetros de interés de la prueba diagnóstica como son la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos.

En un estudio, respecto a la p-tau181, se obtuvo un valor AUC del 85,3% al comparar participantes con demencia EA-A β ⁺ frente a los participantes CN-A β ⁻. La comparación de los sujetos con EA-A β ⁺ frente a los participantes

con DCL-A β - obtuvo un valor del AUC del 83,3%. En la denominada cohorte de investigación, para la comparación entre sujetos con EA y sujetos CN, se obtuvo un valor AUC de 90,96% en plasma, y de 95,91% en suero. Los autores no proporcionaron los intervalos de confianza de estos valores AUC. En la cohorte denominada TRIAD, se obtuvo un valor AUC de la comparación entre participantes con EA y participantes CN jóvenes (entre 20 y 30 años), del 99,4%. También se calcularon los valores AUC de los sujetos encuadrados en los grupos de adultos ancianos (>60 años) CN con un biomarcador A β + (CN-AB-; AUC=98,24%) y CN-A β + (AUC=93,94%). En los sujetos procedentes de la cohorte del estudio BIOFINDER-2, se obtuvo un valor AUC del 90,21% en el caso de la comparación entre los participantes con EA y los sujetos adultos ancianos CN con un biomarcador A β - (CN-A β -).

En cuanto a una variedad de la p-tau217, la denominada p217+tau, se compararon el subgrupo con EA (diagnóstico clínico de EA y una prueba de imagen PET A β positiva, EA A β +) frente al grupo cognitivamente normal y prueba PET-AB negativa (CN-A β -), obteniéndose un valor AUC de 94%. Al comparar el grupo EA-A β + frente al grupo CN con prueba PET-A β positiva (CN-A β +), se obtuvo un valor AUC de 67%. Al comparar el grupo EA-A β + frente al grupo CN global sin diferenciar por resultado PET-A β , se obtuvo un valor AUC de 88%. En el otro estudio referido a la p-tau217, se obtuvo un valor AUC para la comparación entre sujetos de la cohorte BIOFINDER-2 con EA y los sujetos CN y negativos a la beta-amiloide del grupo control (CN-A β -), de 98%. En el estudio que analizaba las isoformas p-tau181 y p-tau217, se compararon los participantes con EA diagnosticada según criterios clínicos frente a los participantes cognitivamente sanos. Para la p-tau217 se obtuvo un valor AUC del 98%. Para la p-tau181 se obtuvo un valor AUC del 97%.

En este informe han participado pacientes de EA y cuidadores, que han destacado la importancia de la detección precoz de la enfermedad para ayudar a la planificación y organización de la familia y el paciente ante el avance de su situación clínica. Así mismo, han puesto de manifiesto la relevancia que tiene para el paciente la utilización de pruebas menos invasivas para el diagnóstico de la EA.

Conclusiones

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica disponible sobre la efectividad diagnóstica de la determinación de las isoformas fosforiladas de la proteína tau (p-tau) en muestras de sangre (plasma y/o suero) en relación con la enfermedad de Alzheimer (EA) o deterioro cognitivo leve (DCL) debido a EA.

- La baja calidad metodológica de la evidencia disponible reduce de forma sustancial la validez de los estudios identificados. Las principales limitaciones son el riesgo de sesgo de selección y de información, la heterogeneidad de los criterios (clínicos y de biomarcadores) utilizados para diagnosticar a los participantes y clasificarlos en subgrupos, las variaciones en las técnicas analíticas empleadas y su difícil reproducibilidad, la falta de transparencia en la exposición de los resultados que impide obtener valores de sensibilidad, especificidad o valores predictivos.
- Con la información obtenida no es posible determinar la efectividad diagnóstica de las isoformas fosforiladas de la proteína tau (p-tau) en muestras de sangre (plasma y/o suero) en relación con la EA o el DCL debido a EA.
- No se ha identificado evidencia sobre el coste-efectividad de esta intervención diagnóstica ni sobre la repercusión que su implantación generalizada tendría sobre la organización y funcionamiento de las unidades encargadas del diagnóstico y tratamiento de la EA.
- Se precisan evidencias procedentes de estudios de suficiente calidad metodológica para estimar la efectividad diagnóstica, mediante estudios que comparen la p-tau en muestras de sangre frente a un diagnóstico confirmatorio en una serie consecutiva de pacientes procedentes del entorno clínico de uso potencial de la prueba diagnóstica.

Summary

Introduction

Alzheimer's disease (AD) is the most common age-dependent neurodegenerative disease. It is defined clinically by dementia and histopathologically by the development of amyloid plaques and neurofibrillary tangles (NFT), produced by the extracellular deposition of amyloid beta ($A\beta$) and intracellular aggregation of hyperphosphorylated tau protein (p-tau). AD can be considered as a continuum from an asymptomatic preclinical stage, in which pathological changes in the brain can be detected by imaging and cerebrospinal fluid (CSF) analysis, to a prodromal stage of mild cognitive impairment (MCI) until established dementia is reached. MCI represents an intermediate stage between the cognitive changes of ageing and early dementia.

Nowadays, the diagnosis of AD is based on its clinical presentation, also supported by the performance of different examinations and neuropsychological tests. The diagnosis of certainty is based on the application of specific diagnostic criteria and, where appropriate, the demonstration of morphopathological lesions characteristic of the disease. Currently, diagnostic techniques based on the detection of biomarkers such as beta-amyloid and tau proteins present in CSF and PET neuroimaging tests have resulted to be the most useful tools for the *in vivo* diagnosis of AD, but their high costs, the invasiveness of the test, the exposure to radiation and the limitation of their use to the hospital setting hinder their extensive use. On the other hand, definitive diagnosis of AD still requires postmortem pathological confirmation. Recent reviews have reported that blood concentrations of amyloid and phosphorylated tau proteins correlate with their corresponding concentrations in CSF and with amyloid and tau brain pathology detected by PET scans.

It has been postulated that these blood biomarkers, among others, could overcome the limitations of CSF and PET imaging tests, supporting the early and accurate diagnosis of AD, the monitoring of disease progression and the assessment of treatment effects, and potentially be associated with a decrease in AD treatment costs.

Objectives

This report aims to assess diagnostic effectiveness of the determination of phosphorylated isoforms of the tau protein (p-tau) in blood samples (plasma and/or serum) in relation to AD or MCI due to AD, compared to diagnosis by clinical criteria, CSF biomarkers or PET or post-mortem pathology imaging, from the perspective of the Spanish NHS.

The secondary objectives are:

- To determine the diagnostic performance of the determination of phosphorylated isoforms of tau protein (p-tau) in blood (plasma and/or serum) samples in relation to AD or mild cognitive impairment (MCI) due to AD compared to diagnosis by clinical criteria, CSF biomarkers or PET imaging.
- Determine the diagnostic performance of the determination of phosphorylated isoforms of tau protein (p-tau) in blood samples (plasma and/or serum) in comparison with the definitive post-mortem diagnosis of AD.

Methods

A systematic review (SR) of the available scientific literature on the diagnostic effectiveness of the determination of phosphorylated isoforms of the tau protein (p-tau) in blood samples (plasma and/or serum) in relation to Alzheimer's disease (AD) or mild cognitive impairment (MCI) due to AD was conducted for the period from 1 January 2000 to 1 September 2022.

Results

The systematic literature review identified 3,609 references (1,880 in EMBASE, 1,593 in MEDLINE and 136 in Cochrane). After excluding duplicates (n=1,798, a total of 1,811 references were included for assessment by title and abstract. Screening by title and abstract allowed 1,739 references to be excluded. Out of the 18 articles selected, the full-text reading allowed 13 articles to be excluded for different reasons. Finally, 5 primary studies were selected, 2 of them dealing with p-tau181 protein, other 2 with p-tau217 and 1 about p-tau181 and p-tau217. The quality of the selected studies was low, with a high probability of bias, according to the

QUADAS-2 criteria. A quantitative synthesis of the findings from the selected studies was not considered appropriate because of the need to combine results obtained with technologies from different analytical platforms, applied in studies of small sample sizes with participants selected and grouped according to heterogeneous diagnostic criteria. No evidence has been found on the cost-effectiveness of the use of these biomarkers in blood nor on the repercussions of their widespread implementation in the organisation and operation of services caring for patients likely to require a diagnosis of AD.

The selected studies were characterised by an observational nested case-control design chosen from different prospective cohorts. This design is affected by a high risk of bias and risk of over-estimation of diagnostic accuracy. In addition, 3 out of the 4 studies a high risk of information bias (diagnostic suspicion bias) because there is no guarantee that the evaluation of the index test was performed without knowing the result of the standard of reference. The studies identified are very heterogeneous regarding the diagnostic criteria used to classify participants and in terms of the diagnostic technology used. Also, to the initial classification of participants according to clinical criteria, the result of a PET-A β test was subsequently added so that subjects were finally distributed into subgroups according to clinical diagnosis (AD, MCI, CN: cognitively normal) and PET-A β result (A β \pm). Furthermore, in one of the studies, an isoform of p-tau217 was analyzed that is not the same as the one usually measured. This heterogeneity prevents the combination of results in joint indicators.

As an outcome measure of diagnostic performance, ROC (Receiver Operating Characteristic) curves and AUC (Area Under the Curve) value of different comparisons between AD/CLD participants and healthy controls were reported in four of the selected studies. In one of the studies the ROC curve was not provided but only the AUC value when comparing AD participants with cognitively normal healthy subjects (CN). From an AUC value it is not possible to calculate other parameters of interest of the diagnostic test such as sensitivity, specificity, and predictive values.

In one study, for p-tau181, an AUC value of 85.3% was obtained when comparing AD-A β + participants with dementia versus CN-A β - participants. For the comparison of AD-A β + versus MCI-A β - participants, an AUC value of 83.3% was reported. Also referring to p-tau181, another study calculated certain AUC values without indicating the 95% CI of their results. In the so-called research cohort, for the comparison between AD and CN subjects, an AUC value of 90.96% in plasma and 95.91% in serum was obtained. In the TRIAD cohort, an AUC value of 99.4% was obtained for the comparison between AD participants and young (20-30 years old) CN participants. AUC values were also calculated for subjects in the elderly adult (>60 years) CN groups with a biomarker A β + (CN-AB-; AUC=98.24) and

CN-A β + (AUC=93.94%). In subjects from the BIOFINDER-2 study cohort, an AUC value of 90.21% was obtained for the comparison between AD participants and elderly adult CN subjects with a biomarker A β - (CN-A β -). From the cohort of participants from a primary care area, no information could be extracted as it was intended for screening rather than diagnostic purposes.

For one variant of p-tau217, the denominated p217+tau, the AD subgroup (clinical diagnosis of AD and a positive A β PET imaging test, AD A β +) was compared to the cognitively normal and PET-AB negative (CN-A β -) group, yielding an AUC value of 94%. When comparing the AD-A β + group versus the PET-A β -positive CN group (CN-A β +), an AUC value of 67% was reported. When comparing the AD-A β + group versus the overall CN group without differentiating by PET-A β result, an AUC value of 88% was obtained. In the other study referring to p-tau217, an AUC value for the comparison between subjects in the BIOFINDER-2 cohort with AD and the CN and amyloid beta-negative subjects in the control group (CN-A β -) was reported as 98%. In the study analyzing p-tau181 and p-tau217 isoforms, participants with AD diagnosed according to clinical criteria were compared to cognitively healthy participants. An AUC value of 98% was obtained for p-tau217. For p-tau181, an AUC value of 97% was obtained.

AD patients and caregivers have participated in this report, highlighting the importance of early detection of the disease to help the family and the patient to plan and arrange for the progression of their clinical situation. They also highlighted the importance for the patient of using less invasive tests for the diagnosis of AD.

Conclusions

A systematic review of the available scientific literature on the diagnostic effectiveness of the determination of phosphorylated isoforms of the tau protein (p-tau) in blood samples (plasma and/or serum) in AD or Mild Cognitive Impairment (MCI) due to AD has been conducted.

- The low methodological quality of the available evidence substantially hinders the validity of the studies identified. The main limitations are the risk of selection bias and information bias, the heterogeneity of the criteria (clinical and biomarker) applied to diagnose participants and classify them into subgroups, the variations in the analytical techniques used and their difficult reproducibility, and the lack of transparency in the presentation of results which prevents sensitivity, specificity, and predictive values from being obtained.

- With the information obtained it is not possible to determine the diagnostic effectiveness of phosphorylated isoforms of tau protein (p-tau) in blood samples (plasma and/or serum) in relation to AD or MCI due to AD.
- No evidence has been identified on the cost-effectiveness of this diagnostic intervention or on the impact that its generalised implementation would have on the organisation and operations of the units responsible for the diagnosis and treatment of AD. Evidence from studies of adequate methodological quality is required to estimate the diagnostic effectiveness, through studies comparing p-tau in blood samples versus a confirmed diagnosis in a consecutive series of patients from the clinical setting of potential use of the diagnostic test.

1. Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la enfermedad neurodegenerativa dependiente de la edad más frecuente (1). Se caracteriza clínicamente por causar una demencia e histopatológicamente por la aparición de placas de amiloide y de ovillos neurofibrilares (NFT por sus siglas en inglés), producidos por el depósito extracelular de beta amiloide (A β) y la agregación intracelular de proteína tau hiperfosforilada (p-tau). En la forma de presentación típica de la EA aparece inicialmente un trastorno de la memoria episódica, porque los circuitos límbicos de la memoria se alteran muy precozmente. Con la evolución de la enfermedad hay un aumento progresivo de la dependencia para la realización de las actividades básicas de la vida diaria y se produce una pérdida de la autonomía y la capacidad para tomar decisiones. Todos los enfermos presentan, además de síntomas cognitivos, síntomas conductuales. La sintomatología de la EA la comparten también otras enfermedades neurodegenerativas, siendo además muy común la presencia de otras neuropatologías concomitantes. El 1-5% de los casos es de origen familiar (2). En la actualidad no se dispone de tratamientos curativos para la EA. Junto a los fármacos utilizados hasta ahora para retrasar el deterioro cognitivo, se están evaluando en ensayos clínicos diferentes tratamientos potencialmente modificadores de la enfermedad basados en intentar corregir los principales mecanismos patogénicos, como los depósitos de amiloide o tau en el cerebro o los procesos inflamatorios. En los Estados Unidos de América (EUA), la agencia reguladora FDA (Food and Drug Administration) ha aprobado ya diversos fármacos modificadores del curso de la enfermedad. El regulador en la Unión Europea, EMA (European Medicines Agency), aún no ha autorizado este tipo de medicamentos.

De acuerdo con los estudios realizados en España, se estima que la prevalencia de la EA ronda el 0,05% entre las personas de 40 a 65 años; 1,07% entre los 65-69 años; 3,4% en los 70-74 años; 6,9% en los 75-79 años; 12,1% en los 80-84; 20,1% en los 85-89; y 39,2% entre los mayores de 90 años. Tomando los datos poblacionales del Instituto Nacional de Estadística (INE) y aplicando esas cifras de prevalencia, el número de personas afectadas en España superaría las 700.000 personas entre los mayores de 40 años. Teniendo en cuenta la mejora de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población, se prevé que esa cifra siga aumentando, a la luz de los datos que muestran el incremento de población afectada conforme se avanza en edad. En cualquier caso, la EA no es una consecuencia inevitable del envejecimiento. No afecta únicamente a personas mayores, pues cerca de un 9% de los casos corresponden a la demencia precoz (es decir, aquella cuyos síntomas comienzan a aparecer antes de los 65 años). En 2050 se estima que el número de enfermos se habrá duplicado y se acercará a los dos millones de personas (3).

Se puede considerar la EA como un continuo que comprende la transición desde una fase preclínica asintomática (en la que se pueden detectar cambios patológicos en el cerebro mediante pruebas de imagen y análisis en LCR) a una fase prodrómica de deterioro cognitivo leve (DCL) hasta alcanzar la fase de demencia establecida. El DCL representa un estado intermedio entre los cambios cognitivos del envejecimiento y la demencia temprana. Aunque el DCL, como constructo general, no tiene por qué ser progresivo ni constituir el estadio más temprano de la EA, se ha estudiado con mayor frecuencia en este contexto y se le suele considerar la manifestación clínica más temprana de la fisiopatología de la EA (4). El DCL es un síndrome heterogéneo que puede clasificarse en dos subtipos clínicos principales, DCL amnésico (DCLa) y DCL no amnésico (DCLna), en función de si la memoria está alterada o no. Estos dos subtipos indican etiologías y pronósticos distintos, considerándose el amnésico una forma prodrómica de la EA y el no amnésico una forma con más probabilidades de evolucionar hacia demencias no EA (5).

En la investigación de técnicas diagnósticas para la EA se plantea el problema de la correspondencia entre el diagnóstico clínico con el que se considera el patrón oro diagnóstico en este momento que es el examen anatomopatológico postmortem. En la actualidad, el diagnóstico de la EA se basa en su presentación clínica. Los criterios diagnósticos clínicos más utilizados habitualmente para el diagnóstico son: DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (6), DSM V (7), CIE 10 (Clasificación Internacional de Enfermedades) (8), NIA-AA 2011 (National Institute on Aging - Alzheimer's Association) (9) y NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) (10). Estos criterios pueden complementarse, si existe clínica que lo recomiende, con una combinación de métodos de neuroimagen y de laboratorio en líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar determinados biomarcadores. Según los NIH (National Institutes of Health), un biomarcador es una molécula biológica que se encuentra en la sangre, otros líquidos o tejidos del cuerpo, y cuya presencia es un signo de un proceso normal o anormal, de una afección o de una enfermedad. El diagnóstico de la demencia por EA, además de por la clínica, se apoya también en la realización de determinados exámenes y test neuropsicológicos (como por ejemplo el MMSE, Mini Mental State Examination). El diagnóstico en vida de la EA es de probabilidad, excepto en las contadas ocasiones en que se dispone de la constatación de la presencia de la mutación en pacientes con una forma hereditaria. El diagnóstico de certeza se basa en la aplicación de determinados criterios diagnósticos y en su caso, la demostración de las lesiones morfológicas características de la enfermedad. Se desaconseja realizar una biopsia cerebral para el diagnóstico de la EA. Las técnicas de neuroimagen consisten generalmente en una Tomografía Axial Computerizada (TAC), para descartar otras enfermedades y detectar una posible comorbilidad, existiendo otras pruebas disponibles en casos concretos (Resonancia Magnética (RM), Tomografía

computarizada de emisión monofotónica (SPECT) o la tomografía por emisión de positrones (PET)). Los biomarcadores A β y tau se pueden detectar también mediante pruebas de imagen como el PET-amiloide y el PET-tau. La determinación en LCR de las isoformas (variantes de una proteína con pequeñas diferencias entre sí) fosforiladas de la proteína tau (p-tau) y de la tau total (t-tau), así como del péptido A β 42 (amiloide-beta 42) y de la razón A β 42/40 pueden aumentar la especificidad del diagnóstico de EA en casos concretos (2,11). La Sociedad Española de Neurología considera que los biomarcadores fisiopatológicos y especialmente los biomarcadores en LCR son capaces de predecir el diagnóstico patológico de EA con un alto grado de precisión, proponiendo las siguientes recomendaciones diagnósticas (12):

- la realización de, al menos, una prueba de imagen estructural para el diagnóstico de la EA en cualquiera de sus fases. La elección de la técnica de imagen dependerá de la disponibilidad en cada centro.
- el estudio de biomarcadores en LCR para el diagnóstico de la EA prodrómica.
- la realización de una PET-amiloide para el diagnóstico de la EA prodrómica en sujetos menores de 75 años.
- el estudio de biomarcadores en LCR para apoyar el diagnóstico de EA en fase de demencia en los casos en los que se sospeche una EA atípica.
- la realización de PET-amiloide para apoyar el diagnóstico de EA en fase de demencia en los casos en los que se sospeche una EA atípica.

En las guías de práctica clínica del Instituto Nacional de Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA, por sus siglas en inglés) en 2018 se propuso el esquema diagnóstico de biomarcadores ATN, que consiste en el depósito de amiloide-beta (A), patología tau (T) y neurodegeneración (N). Este esquema ATN configura un perfil en el que se considera biomarcadores «A» a la tomografía por emisión de positrones amiloide (PET), y a los niveles de A β 42 y A β 42/40 en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Los biomarcadores «T» son la proteína tau en PET y p-tau en LCR, mientras que los biomarcadores «N» son la resonancia magnética estructural, el PET con fluorodesoxiglucosa (FDG), la tau total en LCR (t-tau) y la proteína de cadena ligera de neurofilamentos (NfL, por sus siglas en inglés) (13). El uso generalizado de estas pruebas es difícil debido al coste, la exposición a radiación, las limitaciones en la disponibilidad de radiofármacos y la necesidad de hacer punciones lumbares (11,14). En el caso del DCL, se han publicado diversos criterios para su diagnóstico, siendo los más usados los de Petersen (15).

El diagnóstico y tratamiento precoces de la EA permitirían planificar los cuidados y apoyos necesarios, con lo que tanto los tratamientos farmacológicos como

no farmacológicos se podrían aplicar antes de que el cerebro presentara daños graves, pudiendo aumentar el tiempo y la calidad de vida de los pacientes. El uso de biomarcadores sanguíneos en el cribado de la patología de la EA, o en el diagnóstico, supondría una ventaja, ya que la extracción de sangre es menos invasiva y menos costosa que la recogida de LCR o las técnicas de neuroimagen. Revisiones recientes han informado que las concentraciones en sangre de las proteínas amiloide y tau fosforilada se correlacionan con sus correspondientes concentraciones en el LCR y también con la patología cerebral de amiloide y tau detectada mediante escáneres PET (14-16). Se ha informado igualmente que estos biomarcadores sanguíneos pueden diferenciar la EA de otras enfermedades neurodegenerativas y de individuos normales. En concreto, respecto a la proteína tau, diversos estudios han informado que las isoformas de la proteína tau fosforilada (que puede estar fosforilada en más de 40 posiciones) en la treonina 181, 217 y 231 (p-tau181, p-tau217 y p-tau 231) son indicadores de la patología amiloide y tau en todo el espectro de la EA y pueden diferenciar la demencia de la EA de otras enfermedades neurodegenerativas, como la demencia del lóbulo frontotemporal (17,18). Asimismo, se ha informado de la detección de concentraciones plasmáticas de tau más elevadas en pacientes con EA con respecto a DCL y los controles. Algunos estudios sugieren que p-tau217 tiene una mayor precisión diferenciadora para la demencia de la EA que la p-tau181. Asimismo, se ha informado que las concentraciones de la p-tau 231 pueden empezar a alterarse en la fase precoz de la EA antes del inicio de síntomas (17-19).

Tradicionalmente, las técnicas de ensayos tipo ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) se han venido utilizando para detectar biomarcadores como la proteína tau en el LCR. Sin embargo, la sensibilidad de ELISA es insuficiente para detectar la tau en muestras como el plasma en las que se encuentra en muy bajas concentraciones. Desde la década del 2010, se han desarrollado técnicas ultrasensibles para solventar este problema, basándose algunas en la técnica ELISA a la que incorporan diferentes métodos ultrasensibles, como es el caso de las técnicas EIMAF (Enhanced Immunoassay using Multi-arrayed Fiberoptics), SiMoA (single molecule array) y las plataformas ELECSYS® y MSD (Meso Scale Discovery). Hay otras técnicas que difieren del enfoque ELISA, como son Luminex xMAP®, IMR (immunomagnetic reduction assay; con el sensor SQUID, superconducting quantum interference device) y AlphaLISA. Aunque la dilución de las proteínas, su posible degradación y el desconocimiento de las dinámicas de los cambios moleculares entre el LCR y la sangre dificultan la medición de estos biomarcadores en sangre, estas plataformas diagnósticas ultrasensibles pueden amplificar la señal de muestras con una dilución muy alta, lo que permite la detección de concentraciones muy bajas del biomarcador (19). La técnica EIMAF, también denominada SOFIA (Surround Optical Fiber Immunoassay) es una técnica que emplea anticuerpos fluorescentes y una fibra óptica que rodea la muestra para detectar el

biomarcador. La variante a-EIMAF combina el esquema anterior con una RCA (Rolling circle amplification) que supone una hibridación de ADN con diferentes oligonucleótidos. La técnica SiMoA emplea esferas magnéticas conjugadas con anticuerpos para detectar la proteína de interés. La técnica ELECSYS® utiliza un anticuerpo marcado con rutenio que se puede capturar magnéticamente en la superficie de un electrodo. A continuación, se aplica un voltaje para inducir quimioluminiscencia, que se mide y se correlaciona con la concentración de las moléculas objetivo. La técnica MSD también utiliza la electro-quimioluminiscencia, pero en placas que están recubiertas previamente con determinados biomarcadores u otras proteínas. Puesto que cada posición puede recubrirse con electrodos, cada pocillo puede tener un número diferente de posiciones de análisis. Luminex xMAP® es un método basado en microesferas acopladas covalentemente con diferentes anticuerpos para capturar las proteínas objetivo, de forma que se pueden detectar diferentes dianas en una sola prueba pues cada microesfera tiene una fluorescencia específica. La IMR utiliza las propiedades magnéticas de ciertas nanopartículas mediante un sensor denominado SQUID que mide una señal dependiente de la concentración del biomarcador, aprovechando una propiedad conocida como susceptibilidad magnética de corriente alterna en multi-frecuencia, que cambia cuando las nanopartículas magnéticas recubiertas de anticuerpos interactúan con la molécula diana. AlphaLISA es una técnica que aprovecha las propiedades del oxígeno luminiscente, empleando dos esferas recubiertas de anticuerpos, siendo una la esfera donante de oxígeno «singlet» (átomo de oxígeno en estado excitado que es muy oxidante) y otra la receptora del mismo, emitiéndose una señal de una longitud de onda específica cuando se produce la reacción (19).

Además de los enfoques anteriores, se puede emplear la espectrometría de masas (EM), que permite separar iones dentro de una muestra que poseen distinta relación carga/masa. La EM tiene como principal ventaja su alta especificidad que le permite resolver mejor que las técnicas basadas en el inmunoensayo el problema del efecto matriz (interferencia de otras sustancias presentes en la muestra en la medición de la diana de interés). Asimismo, la EM puede medir la fosforilación simultáneamente en múltiples epitopos (20,21).

Basándose en estos hallazgos, se ha sugerido que estos biomarcadores sanguíneos, entre otros, podrían ayudar en el diagnóstico precoz y preciso de la EA, en el seguimiento de la progresión de la enfermedad y la valoración de los efectos del tratamiento. A pesar de resultados prometedores en diferentes estudios, la aplicabilidad en la práctica clínica de estos biomarcadores sanguíneos precisa resolver cuestiones respecto a la estandarización de las técnicas, tanto en aspectos preanalíticos (tipo de tubo y de aditivo empleado), analíticos (procesamiento de la muestra) como postanalíticos (validación de resultados y su informe), a la validación de estas pruebas diagnósticas (especificidad y sensibilidad de los biomarcadores en

condiciones de uso real, el establecimiento de puntos de corte según variables como el sexo, la edad, presencia de otras patologías o la etnicidad) y otros aspectos relacionados con la variabilidad entre laboratorios, aspectos todos ellos que generan incertidumbres sobre su utilización. Asimismo, la mayoría de los estudios se han realizado en el contexto de cohortes de investigación y en centros académicos de referencia, y aún no hay datos suficientes sobre la utilidad clínica de incorporar estas nuevas plataformas al diagnóstico de la EA en la práctica clínica habitual ([22-24](#)).

A solicitud de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF), en el marco del proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que da lugar al Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, se ha considerado prioritaria la evaluación de la efectividad diagnóstica de la determinación de las isoformas fosforiladas de la proteína tau (p-tau) en muestras de sangre (plasma y/o suero) en la enfermedad de Alzheimer.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

Estudiar la efectividad diagnóstica de la determinación de las isoformas fosforiladas de la proteína tau (p-tau) en muestras de sangre (plasma y/o suero) en relación con la EA o DCL debido a EA, desde la perspectiva del SNS español.

Los objetivos secundarios de este informe son:

- Determinar el rendimiento diagnóstico de la determinación de las isoformas fosforiladas de la proteína tau (p-tau) en muestras de sangre (plasma y/o suero) en relación con la EA o deterioro cognitivo leve (DCL) debido a EA en comparación con el diagnóstico mediante criterios clínicos, biomarcadores en LCR o imágenes PET.
- Determinar el rendimiento diagnóstico de la determinación de las isoformas fosforiladas de la proteína tau (p-tau) en muestras de sangre (plasma y/o suero) en comparación con el diagnóstico definitivo post mortem de la EA.

2.2. Alcance

La población diana son aquellos pacientes mayores de 18 años de edad con EA o DCL debido a EA. La audiencia del informe está conformada por las autoridades nacionales y regionales con capacidad para la toma de decisiones, industria interesada, sociedades científicas, y organizaciones de pacientes y/o cuidadores.

3. Metodología

Se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura científica disponible sobre la efectividad diagnóstica de la determinación de las isoformas fosforiladas de la proteína tau (p-tau) en muestras de sangre (plasma y/o suero) en relación con la enfermedad de Alzheimer (EA) o deterioro cognitivo leve (DCL) debido a EA en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2000 hasta el 1 de septiembre de 2022 (período que permite incluir el comienzo de la utilización de las técnicas de diagnósticos denominadas ultrasensibles).

3.1. Criterios de selección de estudios

Dos técnicos seleccionaron de forma independiente los estudios a partir de la lectura de los títulos y resúmenes localizados a través de las estrategias de búsqueda de la literatura. El texto completo de los estudios seleccionados como relevantes fue analizado de forma independiente por los dos revisores, que los clasificaron como incluidos o excluidos de acuerdo con los criterios de selección especificados. Los dos revisores contrastaron sus opiniones y cuando hubo dudas o discrepancias estas fueron resueltas mediante consenso o con la ayuda de un tercer revisor. Para la selección de estudios se aplicaron los criterios de inclusión (siguiendo el esquema PICO: Population-Intervention-Comparison-Outcome) expuestos en la tabla siguiente.

Tabla 1. Criterios de inclusión

Población	Pacientes mayores de 18 años de edad con enfermedad de Alzheimer (EA) o deterioro cognitivo leve (DCL) debido a EA.
Intervención	Determinación de las isoformas fosforiladas de la proteína tau (p-tau) en muestras de sangre (plasma y/o suero).
Comparadores	1) Examen anatomopatológico post mortem de muestras cerebrales. 2) Determinación de las isoformas fosforiladas de la proteína tau (p-tau) en muestras de LCR. 3) Determinación de las isoformas fosforiladas de la proteína tau (p-tau) mediante PET-tau. 4) Criterios clínicos validados de diagnóstico de enfermedad de Alzheimer*.
Medidas de resultados	Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN), Curvas ROC (Receiver-Operating-Characteristic) y área bajo la curva (AUC: area under the ROC curve), valor de la odds ratio (OR) diagnóstica.
Tipo de estudios	Estudios de efectividad diagnóstica de los biomarcadores en sangre (plasma y/o suero) para la EA (estudios diagnósticos transversales o longitudinales), revisiones sistemáticas con metaanálisis, informes de evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica. También se considerarán revisiones narrativas para la descripción de la determinación de biomarcadores en sangre en la EA y del análisis de las consideraciones organizativas, legales y éticas.
Idioma de publicación	Español e inglés.
Años de publicación	La estrategia de búsqueda comprenderá el periodo de tiempo del 1 de enero de 2000, hasta el 1 de septiembre 2022.

*Los criterios diagnósticos clínicos más utilizados habitualmente para el diagnóstico son: DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), DSM V, CIE 10 (Clasificación Internacional de Enfermedades), NIA-AA 2011 (National Institute on Aging - Alzheimer's Association) y NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association).

3.2. Criterios de exclusión

Los trabajos que cumplen alguno de los siguientes criterios fueron excluidos de la revisión:

- Estudios que no cumplen los criterios de inclusión establecidos en la pregunta PICO o no ofrecen datos evaluables relacionados con las medidas de resultado seleccionadas.
- Estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores de la misma institución.

- Revisiones narrativas, editoriales, resúmenes y comunicaciones a congresos, cartas al director y artículos de opinión.
- Idioma no incluido en los criterios de inclusión.

3.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizó la búsqueda de la literatura científica sobre eficacia, seguridad, y eficiencia en las siguientes bases de datos electrónicas:

- Medline (PubMed)
- Embase
- Cochrane Library.

Asimismo, se han llevado a cabo búsquedas en el registro de estudios clínicos (clinicaltrials.gov) y de literatura gris en las páginas web de:

- INAHTA (The International Network of Agencies of Health Technology Assessment): <http://www.inahta.org>
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <https://www.cadth.ca/>
- AHRQ (Agency for Healthcare research and Quality): <http://www.ahrq.gov/research/index.html>
- NICE (The National Institute for Health and Care excellence): <https://www.nice.org.uk>
- FDA (US Food and Drug Administration): www.fda.gov

Para la identificación de estudios se han diseñado diferentes estrategias de búsqueda, adaptadas a cada fuente de información, combinando términos MESH y texto libre, junto a diferentes operadores booleanos y de truncamiento ([Anexo 1](#)).

Se utilizó el vocabulario controlado de las distintas bases de datos consultadas y términos libres adaptados a cada fuente de información.

Por último, se revisaron los listados de referencias de los artículos originales, revisiones y/o meta-análisis seleccionados. No se incluyeron resúmenes de congresos ni artículos no publicados.

3.4. Proceso de selección de estudios

Los criterios de inclusión y de exclusión se basaron en la pregunta PICO (ver [tabla 1](#)). Dos revisores seleccionaron de forma independiente los estudios a partir de la lectura de los títulos y resúmenes localizados a través de la búsqueda de la literatura. Aquellos artículos seleccionados como relevantes fueron analizados de forma independiente por los dos revisores, que los clasificaron como incluidos o excluidos de acuerdo con los criterios de selección especificados. Los dos revisores contrastaron sus opiniones y cuando hubo dudas o discrepancias éstas fueron resueltas mediante consenso o con la ayuda de un tercer revisor.

Para evitar el solapamiento entre pacientes y reforzar la identificación y exclusión de artículos duplicados, si la misma institución hubiera publicado estudios secuenciales, se seleccionó el estudio con mayor número de casos. Se utilizó la aplicación Rayyan como programa de gestión de referencias y EndNote X8 para la eliminación de duplicados. Aquellos editoriales, cartas y comunicaciones a congresos en que no se pudiera evaluar la calidad de sus datos, se excluyeron.

3.5. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

La revisión de la calidad metodológica de los estudios incluidos fue realizada de forma independiente por dos revisores. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. En el caso de los estudios de precisión diagnóstica, se deben considerar las características que determinan su calidad, como la representatividad de la población del estudio, o que tanto la prueba a estudio como la de referencia se hayan aplicado al conjunto de la muestra en estudio. Se han empleado los criterios de la herramienta QUADAS-2 ([25](#)) sobre sesgos y variaciones en los estudios de precisión diagnóstica, que contiene cuatro dominios: selección del paciente, prueba de estudio o índice, prueba de referencia y flujo y «timing» o cronograma. Para cada dominio se valora, por un lado, un riesgo de sesgo (alto, bajo o incierto) y por otro, la aplicabilidad del resultado considerando sólo los primeros tres ítems.

3.6. Extracción de datos y síntesis de evidencia

Los datos de los estudios incluidos fueron extraídos utilizando un formulario específicamente elaborado (ad-hoc), en formato EXCEL para este informe, a partir del cual se elaboraron las correspondientes tablas de evidencia. Este formulario recoge las variables de resultado más importantes relacionadas con los objetivos generales y específicos de este informe.

- Datos bibliográficos (autor principal, año de publicación)
- Objetivo
- Criterios de inclusión y exclusión
- Características generales de los estudios incluidos (número y tipo de estudios incluidos, número de pacientes incluidos, sexo, edad, otras)
- Descripción de la intervención
- Descripción de los comparadores
- Resultados principales
- Conflictos de interés.

El proceso de extracción de datos de los estudios incluidos se realizó por pares, de forma independiente. Cualquier posible desacuerdo se resolvió por consenso. La información recopilada se resumió a través de una síntesis narrativa con tabulación de resultados de los estudios incluidos. La evaluación de la calidad del estudio incluido fue realizada por dos investigadores de manera independiente. Las discrepancias entre los revisores se resolvieron mediante consenso.

3.7. Participación de los agentes de interés

Dadas las características de la tecnología (técnicas de diagnóstico), los agentes de interés son los profesionales sanitarios, en este caso los médicos que ante un paciente susceptible de presentar la patología de interés deben decidir la técnica diagnóstica a utilizar en base a la evidencia científica sobre eficacia y seguridad de las distintas alternativas.

Se invitó a aquellas sociedades científicas involucradas en la técnica y las patologías a las que se refiere este Informe, a cumplimentar un formulario de solicitud

de información de la práctica clínica en el que se explicaba el objetivo del Informe. Se estableció un plazo de 15 días para la recepción de aportaciones. Se consideraron a incluir en el informe final aquellas aportaciones que ofrecían un valor añadido al documento.

La participación de los pacientes y cuidadores tuvo lugar durante la fase de evaluación de la calidad de la evidencia disponible. El objetivo de su participación fue determinar el papel de la tecnología evaluada en el diagnóstico de la EA desde su punto de vista. Concretamente se pretendió valorar la perspectiva de pacientes y cuidadores acerca de la posibilidad de un diagnóstico y tratamiento precoces de la EA y su posible papel a la hora planificar los cuidados y apoyos necesarios en la vida de los pacientes.

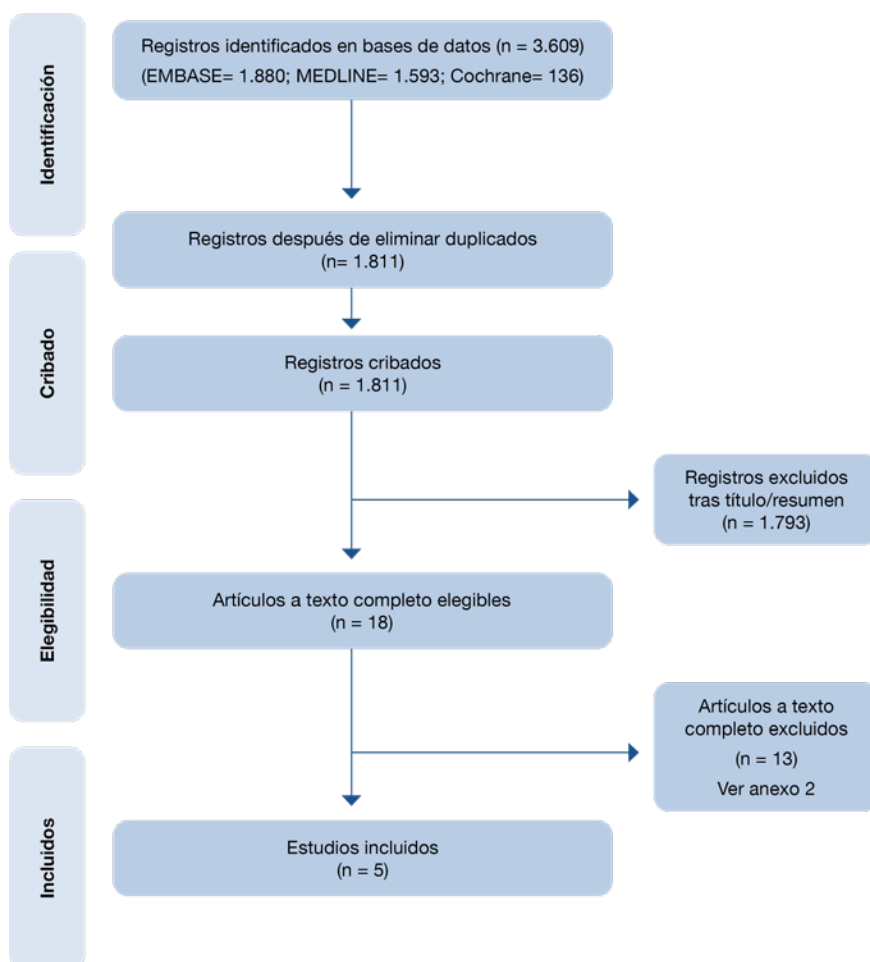
La participación de los pacientes y cuidadores se llevó a cabo a través de una asociación de pacientes (Confederación Española de Alzheimer (CEAFA)). Después de contactar con esta asociación, se concretó la participación de una cuidadora (familiar de un paciente con EA) y una paciente. La participación consistió en entrevistas individuales semiestructuradas. Se llevó a cabo un contacto inicial a través de correo electrónico para presentar el informe y obtener el documento de conflictos de interés. A continuación, se llevó a cabo un contacto telefónico para aclarar los detalles de su participación y posibles dudas en relación a su participación en el informe. Antes de la entrevista, los pacientes recibieron un documento donde se resumía el objetivo de su participación, la metodología, los objetivos y la estructura de la entrevista. Finalmente, se concertaron entrevistas individuales a distancia, grabadas y que contaron con la participación de dos investigadores del informe.

4. Resultados

4.1. Revisión sistemática de la literatura

La revisión sistemática de la literatura permitió identificar 3.609 referencias. (1.880 en EMBASE, 1.593 en MEDLINE y 136 en Cochrane). Una vez excluidos los duplicados (n=1.798), se incluyeron un total de 1.811 referencias para su valoración por título y resumen ([Figura 1](#)).

Figura 1. Proceso de selección de estudios (diagrama de flujo)



La selección por título y resumen permitió excluir 1.739 referencias. De los 18 artículos elegidos, la lectura a texto completo permitió excluir 13 artículos por diferentes causas ([Anexo 2](#)). Finalmente, se seleccionaron 5 artículos para su análisis ([26-30](#)).

No se ha encontrado evidencia sobre el coste-efectividad del uso de estos biomarcadores en sangre ni de las repercusiones de su implantación generalizada en la organización y funcionamiento de los servicios que atiendan a pacientes susceptibles de precisar un diagnóstico de EA.

4.2. Descripción y calidad de los estudios seleccionados

4.2.1. Características de los estudios seleccionados

Se exponen a continuación los resultados extraídos de los estudios primarios seleccionados. Para facilitar la exposición, se ha estructurado la información en secciones diferenciadas según el tipo de proteína tau fosforilada. Uno de los estudios seleccionados comparaba dos variantes de proteína tau fosforilada, mientras que los otros cuatro analizaron un único tipo cada uno. En el [anexo 3](#) se muestran en tablas las características de los estudios seleccionados.

Proteína tau fosforilada 181 (p-tau181)

Se han seleccionado dos estudios con un diseño de casos y controles, con el mismo primer autor, Karikari *et al.* ([26](#)) y Karikari *et al.* ([27](#)) sobre el rendimiento diagnóstico de la p-tau181 en la EA y el DCL.

En ambos estudios, de entre los diversos objetivos planteados por los investigadores, se seleccionaron para este informe únicamente aquellas comparaciones que permitían examinar el rendimiento diagnóstico entre grupos de participantes con EA/DCL frente a controles sanos. En los dos estudios, para esta comparación, se empleó un diseño de casos y controles. Ninguno de los dos estudios realizó un análisis económico de la aplicación de la p-tau181 en el diagnóstico de la EA y el DCL.

En los dos estudios se proporcionaron únicamente como medidas del rendimiento diagnóstico las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) y los valores

del AUC (Área Bajo la Curva), que son estimadores globales de la precisión diagnóstica a partir de los cuales no se puede calcular la sensibilidad ni la especificidad de una prueba diagnóstica. Las curvas ROC representan gráficamente en ordenadas la sensibilidad de una prueba diagnóstica que produce resultados continuos, y en abscisas los falsos positivos (el valor complementario de la especificidad), para distintos puntos de corte. La separación entre los grupos de enfermos y sanos representa la capacidad discriminatoria de una prueba para clasificar sanos como sanos y enfermos como enfermos. Un parámetro para evaluar la bondad de una prueba diagnóstica con resultados cuantitativos continuos, respecto a su capacidad para distinguir entre enfermos y sanos, es el área bajo la curva (AUC), que puede interpretarse como la probabilidad de que, ante un par de sujetos, uno enfermo y otro sano, la prueba los clasifique correctamente. A partir de un parámetro como el valor del AUC no se puede calcular la sensibilidad ni la especificidad de la prueba diagnóstica (31). Un valor AUC de 1 indica un test perfecto, mientras que un valor AUC de 0,5 indica que se trata de un test poco informativo. Dos pruebas, una con una sensibilidad elevada y otra con una especificidad alta, pueden tener el mismo valor AUC. El valor AUC no ofrece información sobre la mala clasificación de los pacientes (falsos positivos o negativos) y por tanto se debería complementar con otra medida del rendimiento del test, como por ejemplo los valores predictivos o las razones de verosimilitud. El valor AUC no es útil en la práctica clínica puesto que resume el desempeño de la prueba diagnóstica a lo largo de un abanico de posibles valores umbral, mientras que en la práctica clínica se aplica un valor umbral único y predefinido. Hay que señalar que curvas ROC con formas diferentes pueden tener el mismo valor AUC, por lo tanto, un valor AUC no representa un conjunto de combinaciones únicas de sensibilidad y especificidad (32). En los estudios seleccionados para este informe los autores expresaron los valores AUC bien como porcentaje o bien como un valor del rango comprendido entre 0 y 1.

En el estudio de Karikari *et al.* (26) se estudiaron cuatro cohortes: una con pacientes de un hospital en Suecia (cohorte de investigación o de descubrimiento), dos cohortes de validación con pacientes procedentes de los estudios TRIAD (Translational Biomarkers of Aging and Dementia, Universidad McGill, Canadá) y Bio-FINDER-2 (Biomarkers For Identifying Neurodegenerative Disorders Early and Reliably, Universidad de Lund, Suecia) y finalmente una cohorte para evaluar la factibilidad de un cribado de enfermedad en atención primaria. En el estudio de Karikari *et al.* (27) se seleccionó una muestra de participantes de la cohorte ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) que tuvieran disponibles muestras de plasma.

Karikari *et al.* (26) pretendían analizar si la concentración de p-tau181 en sangre podría distinguir pacientes con EA de sujetos CN, de sujetos con DCL debido a la EA y de participantes con otras enfermedades neurodegenerativas. Asimismo,

entre los objetivos de este estudio también se pretendía evaluar si la p-tau en sangre podía reflejar alteraciones de las pruebas PET-beta amiloide o PET-tau y si podría predecir el declive cognitivo y la atrofia del hipocampo. La cohorte de investigación incluía 19 pacientes con diagnóstico de EA (edad media de 74,4 años; DE=5,4; no se indican criterios clínicos; se especifican para el diagnóstico de EA criterios analíticos de la concentración en LCR de los biomarcadores beta-amiloide 1-42, p-tau181 y tau-total (33,34)) y 18 controles apareados por edad procedentes de un servicio de neurología con síntomas psiquiátricos o neurológicos menores y concentraciones de esos biomarcadores en LCR dentro de rangos normales (edad media de 63,8 años; DE=11,4). En la muestra de la cohorte TRIAD se analizaron 226 participantes, de los que 27 eran sujetos sanos jóvenes (22,7 años de edad media; DE=1,9), 113 sujetos ancianos CN (69,2 años de edad media; DE=9,7), 45 sujetos con DCL (72,6 años de edad media; DE=6,8), 33 sujetos diagnosticados de EA (64,6 años de edad media; DE=9,2) según los criterios de la NIA-AA (10) y 8 sujetos diagnosticados de demencia frontotemporal (con 59,3 años de edad media; DE=8,5). La muestra de la cohorte BIOFINDER-2 evaluó 763 participantes. De estos participantes, 337 eran ancianos CN (63,1 años de edad media; DE=5), 191 presentaban DCL (edad media de 70,6 años; DE=8,1), 126 estaban diagnosticados de EA (edad media de 74 años; DE=6,9), 18 tenían un diagnóstico de demencia fronto-temporal o afasia progresiva primaria (edad media de 67,4 años; DE=7,4), 36 con enfermedad de Parkinson o atrofia multisistémica (con 68,7 años de edad media; DE=11), 12 con demencia vascular (74,8 años de edad media; DE=6,5) y 21 participantes con parálisis supranuclear progresiva o síndrome córtico-basal (con 69 años de edad media; DE=7,9). Se emplearon los criterios del DSM-V (7) para el diagnóstico de demencia por EA, DCL o bien sujetos CN). La positividad a la proteína beta-amiloide en una prueba PET-A β se determinó en el grupo de la cohorte TRIAD mediante el consenso de dos neurólogos cegados en el diagnóstico clínico (con un PET-A β [18F]AZD4694) y en la cohorte BIOFINDER-2 mediante un PET-A β [18F] flutemetamol evaluado con modelos mixtos. Los 105 sujetos de la cohorte procedente de atención primaria habían recibido un diagnóstico clínico presuntivo (CN, DCL, EA), sin someterse a otros exámenes clínicos y pruebas complementarias en centros de atención especializada. La intencionalidad de los investigadores era explorar su utilidad en un contexto de cribado. No indican los autores los criterios seguidos por los médicos de atención primaria para el diagnóstico en esos sujetos.

La concentración en plasma (en pg/mL) de la p-tau181 de los participantes de las cuatro cohortes se midió en un laboratorio sueco entre mayo y diciembre de 2019, de forma ciega al diagnóstico de los sujetos. Se empleó una plataforma Simoa HD-1 (Quanterix, Billerica, MA, EUA) en un diseño tipo «*in-house*» (casero, para uso propio en un laboratorio concreto). No se indicó el valor umbral que determinase la positividad de la prueba. No se observaron diferencias en la concentración según el sexo. Los controles de calidad de la prueba resultaron satisfactorios. Los

participantes de las cohortes TRIAD y BIOFINDER-2 fueron finalmente clasificados de acuerdo al diagnóstico clínico (CN, DCL, EA, otras enfermedades neurodegenerativas) y al resultado de la prueba PET-A β (positivo o negativo). No se informó de los valores de sensibilidad o especificidad. En su lugar, se representaron las curvas ROC y se indicaron los valores del AUC (sin presentar los IC al 95%) correspondientes a las comparaciones entre los subgrupos de sujetos. Entre las comparaciones efectuadas por los investigadores de interés en este informe, se informó de la capacidad de la concentración de p-tau181 en plasma para distinguir entre sujetos con EA y sujetos CN en las cohortes de descubrimiento, TRIAD y BIOFINDER-2. No se proporcionaron datos respecto a la capacidad de la p-tau181 en plasma de diferenciar sujetos con DCL de sujetos CN.

Karikari *et al.* (27) estudiaron participantes de la cohorte ADNI, estudio multicéntrico iniciado en los Estados Unidos de América (EUA) y Canadá en 2003 en el que se recogieron muestras de participantes entre 2005 y 2016. Los objetivos de este estudio incluían evaluar el rendimiento diagnóstico de la p-tau181 en plasma en un estudio multicéntrico amplio para verificar los hallazgos de anteriores estudios unicéntricos sobre la capacidad diagnóstica de la p-tau181 en plasma; comparar el rendimiento de la p-tau181 en plasma respecto a la p-tau181 y A β 42 en LCR, la RMN (Resonancia Magnética Nuclear) y la proteína de cadena ligera de los neurofilamentos (NfL) en plasma; comprobar si la concentración basal de p-tau181 predice el deterioro cognitivo y la conversión a demencia de la EA; analizar cómo la trayectoria longitudinal de la concentración de p-tau181 en plasma refleja las fases del continuo de la EA. La fecha en que se obtuvo la primera muestra de plasma se consideró el punto de inicio basal para las variables que analizaban la evolución temporal de la enfermedad y el punto temporal de referencia para los análisis transversales, así como el momento de clasificación diagnóstica de los participantes.

En este estudio (27), de un total de 1.177 participantes incluidos, 1.022 tenían muestras seriadas de p-tau181 en plasma que totalizaron 3.758 muestras de p-tau181 en plasma. El criterio diagnóstico utilizado fue clínico (10,15,35). En la situación basal, 400 participantes se clasificaron como CN (cognitivamente normales), 558 con DCL (deterioro cognitivo leve) y 219 con demencia de la EA. Un total de 414 (41,4%) eran A β +. Al estratificar por síndrome clínico, 68 (20%) de los pacientes CN, 209 (43%) con DCL y 137 (77%) de los individuos con demencia AD eran A β +. La edad media fue de 74,1 años (DE = 7,6), siendo los participantes con DCL más jóvenes que los de CN y EA. Los participantes con EA presentaron peores resultados en las puntuaciones cognitivas, mayor carga de patologías A β y tau (evidenciado tanto por los biomarcadores en LCR y de imagen), reducción del metabolismo cerebral (según FDG PET, Tomografía por Emisión de Positrones con Fluorodesoxiglucosa), y mayor atrofia cerebral en comparación con los participantes CN y con DCL. Los autores aplicaron puntos de corte para los valores SUVR

(Standardized Uptake Value Ratios; mediante análisis de curvas ROC con índice de Youden) y para la concentración de p-tau181 en LCR (utilizando un valor establecido en un estudio previo).

La técnica analítica empleada para medir la concentración plasmática de p-tau181 fue un ensayo de Simoa HD-X (Quanterix, Billerica, MA, EUA), realizado en un laboratorio sueco por especialistas ciegos a la información clínica de los sujetos, con 3 controles de calidad (incluido una calibración interna). Karikari *et al.* (27) emplearon en este caso la misma técnica «*in-house*» que en el estudio de Karikari *et al.* (26). Los participantes se clasificaron finalmente en grupos según el binomio que incluía el criterio de diagnóstico clínico (cognitivamente normal o CN, DCL o EA; de acuerdo con los criterios de inclusión en el estudio ADNI) y su estado respecto al biomarcador beta-amiloide positivo o negativo (estado A β \pm ; definido mediante una prueba de imagen PET-A β [18F]florbetapir). Se utilizó aquella prueba de imagen realizada en la fecha más próxima a la extracción de la muestra de plasma.

El análisis del rendimiento diagnóstico de este estudio no proporcionó datos de sensibilidad ni especificidad, indicando para la concentración plasmática de p-tau181 las curvas ROC referidas a varios de los grupos diagnósticos en que se agruparon los participantes, calculándose los valores del AUC correspondiente para cada curva y su IC al 95%.

Proteína tau fosforilada 217 (p-tau217)

Se han seleccionado dos estudios con un diseño de casos y controles sobre el rendimiento diagnóstico de la p-tau217 en el diagnóstico de EA y DCL (28,29). De entre los objetivos propuestos en estos estudios, se consideraron en este informe aquellos resultados que permitían evaluar la cuantificación en plasma de la p-tau217 como prueba diagnóstica mediante comparaciones entre sujetos con EA/DCL frente a sujetos cognitivamente sanos. En estos dos estudios se seleccionaron los casos de enfermedad y los controles sanos en el seno de cohortes diseñadas ad-hoc para el estudio de sujetos con EA u otras enfermedades neurodegenerativas. Asimismo, estos dos estudios, al igual que los referidos anteriormente a la concentración de p-tau181 en plasma, informaron sobre el rendimiento diagnóstico de la prueba mediante valores AUC, por lo que como en el caso anterior, no fue posible calcular la sensibilidad, la especificidad ni los valores predictivos.

El estudio de Doré *et al.* (28) incluyó participantes de la cohorte AIBL (Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle study of aging) y del programa ADNeT (Australian

Dementia Network; establecido en 2018) con EA, DCL, otras demencias no EA y sujetos CN (36). La cohorte AIBL se estableció en 2006 con el objetivo de reclutar voluntarios mayores de 60 años para investigar la EA y que fueron sometidos a pruebas cognitivas, análisis de sangre y cuestionarios sobre salud y estilo de vida. A la cuarta parte de la muestra se les realizó diversas pruebas de neuroimagen, entre ellas PET y RMN. Los participantes fueron diagnosticados de EA, DCL o bien se les consideró controles sanos. El programa ADNeT consta de 3 componentes principales: registro de calidad clínica, programa de cribado y consultas de memoria. Su objetivo es mejorar la calidad y accesibilidad a los servicios y cuidados para la demencia en Australia.

Doré *et al.* (28) tenían entre sus objetivos evaluar el rendimiento diagnóstico de la cuantificación en plasma de la variante de la p-tau217 denominada p217+tau. Esta variante de la p-tau217 presenta un epítipo reconocible por anticuerpos con fosforilación en el residuo aa217 (p217) y una fijación de anticuerpos aumentada en otros residuos cercanos (preferentemente la aa212). Los participantes se clasificaron finalmente en subgrupos según dos tipos de criterios: clínicos (EA; DCL; otras demencias no EA; CN) y de imagen 18F-NAV4694 PET-A β (positivo o negativo).

Los criterios clínicos utilizados para un diagnóstico de EA fueron los de NINCDS-ADRDA (10). Para el diagnóstico de DCL se adoptaron los criterios de Winblad *et al.* (37) y Petersen *et al.* (15). Los sujetos CN eran voluntarios que manifestaron quejas subjetivas sobre su capacidad de memoria y que podían presentar o no una copia del alelo ApoE ϵ 4. Los autores consideraron como enfermos de Alzheimer a los participantes con diagnóstico clínico de EA y un resultado positivo en un escáner PET- A β .

Participaron en este estudio 397 sujetos, siendo CN 223 individuos (el 56%), con una edad media de 75,2 años. Entre los sujetos CN, el 45,3% eran varones. 91 participantes presentaban DCL (el 22% de todos los participantes, con una edad media de 73,6 años). De los participantes con DCL, el 56% eran varones. 83 de los participantes presentaban demencia (el 21% del total, con una edad media de 70,7 años). De los sujetos con demencia, el 59% eran varones. El 82% de los sujetos con demencia era PET-A β +. Globalmente, 170 participantes (43%) eran PET-A β + y 143 participantes (36%) presentaron un PET-tau elevado en la región meta-temporal. Los participantes con demencia eran unos 4 años más jóvenes que los participantes de los grupos CN y con DCL.

La muestra de sangre se obtuvo en promedio a los 3,3 \pm 6 meses del momento de realización del PET-A β y a los 1,7 \pm 2 meses de la prueba PET-tau. La determinación de la concentración en plasma de p217+tau se realizó en una plataforma Simoa HD-X con los investigadores encargados de la técnica cegados respecto a cualquier dato del participante. Las muestras se midieron por duplicado. La técnica

se había empleado previamente en otro estudio (38). El rendimiento diagnóstico se evaluó mediante el cálculo de los valores AUC y sus respectivos IC al 95% de los participantes con EA-A β + frente a los sujetos CN-A β +, CN-A β - y globalmente en todos los CN. También se proporcionó el valor AUC al comparar los sujetos EA-A β + con los EA-A β -. No se especificó previamente el umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice.

Palmqvist *et al.* (29) estudiaron 1.402 sujetos procedentes de 3 cohortes. El primer grupo de sujetos procedía del estudio Arizona Study of Aging and Neurodegenerative Disorders/Brain and Body Donation Program, que incluía sujetos con análisis antemortem y postmortem, que donaron el cerebro para estudio anatomopatológico, a quienes se les extrajo una muestra de sangre previa al fallecimiento. Los participantes fueron reclutados entre mayo de 2007 y enero de 2019. El diagnóstico anatomopatológico se basó en los criterios NIA-RI (National Institute on Aging-Reagan Institute) (39), con los criterios CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease) para la placa beta-amiloide (40) y los estadios de la patología neurofibrilar definidos por Braak (41). 34 sujetos presentaban EA y 47 sujetos presentaban patología no Alzheimer. No había un grupo control en esta cohorte. Otro grupo de participantes provenían de la cohorte sueca BIOFINDER-2, reclutados entre abril de 2017 y septiembre de 2019. En este caso se incluían controles sanos (n=301), sujetos con DCL (n=178), participantes con EA (n=121; diagnosticados según los criterios de la DSM-V (7) y con positividad al biomarcador beta-amiloide según el índice A β 42/A β 40 obtenido de muestras en LCR) y participantes con otras enfermedades neurodegenerativas (n=99). Los sujetos cognitivamente normales y con DCL se subdividieron posteriormente en subgrupos según la positividad o no a la proteína beta-amiloide y según la consideración de EA preclínica (en aquellos pacientes sin deterioro cognitivo y con positividad a los biomarcadores beta-amiloide o tau (13)) y en sujetos con EA y DCL (participantes con DCL y positivos a beta-amiloide y tau (13)). En esta cohorte, algunos sujetos se sometieron a métodos de imagen PET (PET-tau con RO948 marcada con fluorina [18F]; PET-A β con flutemetamol marcado con 18F y de RMN). El tercer grupo de participantes en el estudio provenían de la cohorte del Registro Colombiano de EA autosómica dominante, integrado por sujetos portadores o no de la mutación PSEN1 E280A (no portadores, n=257; portadores, n=365), reclutados diciembre de 2013 a febrero de 2017. La media de edad en el primer grupo de sujetos fue de 83,5 años (DE=8,5), 69,1 años (DE=10,3) en el segundo grupo y de 35, 8 años (DE=10,7) en el tercer grupo. En el primer grupo, el 38% de los participantes eran mujeres, en el segundo grupo las mujeres suponían el 51% de los participantes y en el tercer grupo las mujeres eran el 57% de los participantes.

El estudio de Palmqvist *et al.* (29) tenía como objetivo primario determinar la eficacia diagnóstica de la p-tau217 en plasma para la EA, tanto para diferenciar la

demenia de Alzheimer diagnosticada clínicamente de otras enfermedades neurodegenerativas como para distinguir a la EA definida anatomopatológicamente de otras patologías neurodegenerativas. Los autores compararon el rendimiento de la p-tau217 en plasma con otros biomarcadores de la EA presentes en plasma (entre ellos la p-tau181), LCR, imagen PET y RMN. Como objetivo secundario se plantearon estudiar la edad a la que las concentraciones en plasma de p-tau217 aumentan en sujetos con EA autosómica dominante y si las concentraciones en plasma de p-tau217 se asocian con patología tau tipo EA, determinada según criterios anatomopatológicos o de imagen PET-tau. La concentración de p-tau217 en plasma de los sujetos procedentes de las 3 cohortes se midió en el mismo laboratorio (Lilly Research Laboratories), mediante inmunoensayos ciegos a las variables clínicas y de imagen, en una plataforma MSD (Meso Scale Discovery) desarrollado por Eli Lilly. Se empleó una prueba en fase de «*research grade assay*» (ensayo desarrollado generalmente sin controles en un laboratorio de investigación y validado de forma variable (42)). Se pudieron analizar las muestras de todos los participantes de las cohortes 1 y 3. En los sujetos de la cohorte BIOFINDER-2 hubo 37 participantes a los que no se les pudo recoger la muestra de sangre. Aquellos participantes con valores de p-tau217 en plasma inferiores al límite de detección del ensayo (0,48 pg/mL) se incluyeron en el análisis. Asimismo, se realizó un análisis de sensibilidad para las diferentes variables resultado excluyendo a estos sujetos. El rendimiento diagnóstico de la p-tau217 en plasma se expresó mediante curvas ROC y sus valores AUC correspondientes para las diferentes comparaciones planteadas por los autores. A partir de esos valores AUC no se pudo derivar parámetros como la sensibilidad, especificidad o los valores predictivos. De entre las distintas comparaciones evaluadas por los autores, únicamente se pudieron recoger datos para este informe referidos al valor AUC (sin su curva ROC) de la comparación entre sujetos de la cohorte BIOFINDER-2 con EA comparados con sujetos control negativos a la proteína beta amiloide (CN-A β -). Otros resultados evaluados por los autores, pero no considerados en este informe comparaban en los subgrupos con EA y con otras enfermedades neurodegenerativas (pero no con un grupo de sujetos sanos de control), por un lado, el desempeño diagnóstico de la p-tau217 en plasma, y por otro a ésta con otros biomarcadores analíticos y de imagen.

Proteína tau fosforilada 181 (p-tau181) y proteína tau fosforilada 217 (p-tau217)

Se ha seleccionado un estudio con un diseño de casos y controles sobre el rendimiento diagnóstico de la p-tau217 y la p-tau181 en el diagnóstico de EA, DCL y otras enfermedades neurodegenerativas, Thijssen *et al.* (30), que empleaba la misma tecnología analítica que el estudio de Palmqvist *et al.* (29).

Thijssen *et al.* (30) estudiaron individuos extraídos de dos cohortes de investigación procedentes por un lado de la Universidad de California en San Francisco (UCSF; EUA) y de 19 centros (17 en los EUA y 2 en Canadá) pertenecientes al consorcio de investigación Advancing Research and Treatment for Frontotemporal Lobar Degeneration Consortium (ARTFL). Se rastreó la base de datos con 23.648 individuos del centro especializado estadounidense UCSF Memory and Aging Center. Asimismo, se evaluó inicialmente a 1.489 participantes del consorcio ARTFL. En un primer momento se identificaron individuos que tenían muestras de plasma y cumplían los criterios diagnósticos del síndrome de EA (demencia por EA, afasia progresiva primaria variante logopénica, atrofia cortical posterior), de DCL, del síndrome de degeneración lobar frontotemporal (DLFT), de demencia con cuerpos de Lewy, del síndrome de encefalopatía traumática o bien que fueran controles cognitivamente sanos (exploración neurológica y test neurológicos normales). Posteriormente, tras esa primera búsqueda en las cohortes de origen de los casos, se seleccionaron individuos a quienes se les hubieran realizado pruebas PET-amiloide o tau, marcadores de EA en LCR, tuvieran un diagnóstico confirmatorio mediante autopsia o presentasen mediciones de la proteína de cadena ligera de los neurofilamentos (NfL), configurándose según esas variables distintos subgrupos entre los participantes que servirían para su posterior comparación.

Thijssen *et al.* (30) pretendían, entre otros objetivos, comparar pacientes con un rango amplio de enfermedades neurodegenerativas (el espectro completo de síndromes de la EA, DCL, síndromes de la DLFT, otras demencias) la eficacia diagnóstica de las concentraciones en plasma de p-tau217 y p-tau181 medidas en una plataforma Meso Scale Discovery (MSD, Rockville, MD, EUA), que para la p-tau181 utilizaba la misma tecnología de electroquimiluminiscencia, anticuerpos y otros reactivos que un ensayo previo de p-tau217. Para determinar la eficacia diagnóstica, se representaron curvas ROC y se calcularon valores AUC a partir de regresiones logísticas binarias ajustadas por diversas covariables (edad y sexo en todos los modelos evaluados; se fueron añadiendo otras covariables como la puntuación en la escala Clinical Dementia Rating, CDR, o el tiempo transcurrido entre la extracción de la muestra de sangre y el fallecimiento del participante). Los criterios utilizados para el diagnóstico de EA (9) y DCL (43) fueron clínicos en ambos casos. Los autores indican que se centraron en el diagnóstico diferencial entre los diferentes síndromes de la EA y otras enfermedades neurodegenerativas.

Se incluyeron finalmente 593 participantes, 443 procedentes del UCSF Memory and Aging Center y 150 individuos del ARTFL Consortium. Los participantes se emparejaron por edad y sexo. La edad media del conjunto de todos los participantes fue 66 años, oscilando entre los 18 y los 99. En cuanto al sexo, 294 (50%) participantes eran mujeres. Los controles cognitivamente sanos fueron 118, con una edad media de 61 años. En cuanto a los participantes con un síndrome de la EA (n=75),

58 individuos presentaban demencia por EA (edad media de 65 años), 15 con afasia progresiva primaria variante logopénica (edad media de 63 años) y 2 con atrofia cortical posterior (edad media de 58 años). Se seleccionaron 99 pacientes con DCL (edad media de 66 años). Respecto a los síndromes de DLFT, 274 participantes recibieron ese diagnóstico clínico: 79 con síndrome corticobasal, 74 con parálisis supranuclear progresiva, 62 con demencia frontotemporal variante conductual, 32 con afasia progresiva primaria no fluente, y 27 con afasia progresiva primaria variante semántica. Asimismo, se incluyeron 14 sujetos con demencia por cuerpos de Lewy y 13 con síndrome de encefalopatía traumática. Se disponía del diagnóstico confirmatorio por anatomía patológica en 83 participantes de la cohorte del UCSF Memory and Aging Center, de los que 15 sujetos tenían EA, 52 con DLFT-tau y 16 presentaron DLFT-TDP (TDP: TAR DNA-binding protein 43). Se consideraron los criterios neuropatológicos establecidos para estas enfermedades, como los referentes a las escalas ADNC (Alzheimer's Disease neuropathologic change), CERAD, Thal y Braak en la EA (44). El tiempo medio transcurrido desde la extracción de sangre hasta el fallecimiento fue de 33 meses (DE: 19). Las imágenes PET-amiloide estaban disponibles en 360 participantes, de imagen PET-tau en 230 participantes y de RMN en 535 participantes, con un tiempo medio transcurrido desde la extracción de sangre de 5 meses (DE: 16), 1,6 meses (DE: 7) y de 1,7 meses (DE: 8), respectivamente.

Los ensayos analíticos de p-tau217 y p-tau181 se realizaron por duplicado a partir de la misma alícuota y procesados juntos en el mismo lote en placas recubiertas de estreptavidina mediante una plataforma Meso Scale Discovery (MSD, Rockville, MD, EUA), diferenciándose ambos ensayos únicamente en el epítipo específico de los anticuerpos de captura. Para estudiar el rendimiento diagnóstico, se calculó el valor AUC y su IC al 95% de la comparación entre diversos grupos de participantes entre sí (participantes con diferentes diagnósticos clínicos o anatomopatológicos de enfermedades neurodegenerativas; sujetos control; participantes clasificados según el resultado de un PET-amiloide o tau), resultando de interés para los objetivos de este informe la curva ROC y los valores AUC correspondientes a la comparación de las concentraciones en plasma de p-tau217 y p-tau181 de los participantes con EA según diagnóstico clínico frente a las concentraciones en plasma de los participantes cognitivamente normales. Al igual que en los otros cuatro estudios seleccionados para este informe, de los valores AUC informados por Thijssen *et al.* (30) no se pudieron extraer los parámetros de sensibilidad, especificidad o los valores predictivos.

4.2.2. Calidad metodológica

La calidad de los estudios seleccionados se analizó según los criterios QUADAS-2 (25). Siguiendo esta escala se evaluaron cuatro dominios, cada uno de los cuales se evalúa en términos de riesgo de sesgo y aplicabilidad. El riesgo de sesgo puede juzgarse como «bajo», «alto» o «poco claro» en función de las preguntas de orientación planteadas por la escala de valoración. Si se responde «sí» a todas las preguntas de un dominio, el riesgo de sesgo se considera «bajo», mientras que, si se responde «no» a alguna pregunta, se indica la posibilidad de sesgo. Las dudas sobre la aplicabilidad se clasifican como «baja», «alta» o «poco clara». La categoría «poco clara» se utiliza cuando los datos proporcionados son insuficientes para emitir un juicio.

En el [anexo 4](#) se muestran en tablas los resultados tras aplicar los criterios de la herramienta QUADAS-2-. Se han obtenido los resultados siguientes:

Dominio 1: selección de los pacientes

Al valorar el riesgo de sesgo en este apartado, se ha considerado que los cuatro estudios seleccionados presentan un elevado riesgo de sesgo. Los cinco estudios utilizaron un diseño de casos y controles (26-30). Este diseño conlleva un alto riesgo de sesgo de selección (sesgo de espectro) ya que el espectro de sujetos a estudio no representa a una población clínicamente relevante. Sería conveniente que los datos se obtuvieran en escenarios clínicos representativos de poblaciones a las que se pudiera aplicar el test. Al seleccionar casos con diagnóstico conocido procedentes de una cohorte de sujetos que participaban de forma voluntaria se excluyen casos más inciertos que pueden modificar el resultado de exactitud diagnóstica global. Se ha estimado que este sesgo podría suponer una importante sobreestimación de la exactitud diagnóstica (45).

Por otra parte, la selección de pacientes se modifica a lo largo del tiempo de realización del estudio. Los grupos de comparación que finalmente describen los autores amplían la definición inicial de caso de EA/DCL o bien de sujeto CN al añadir a los criterios clínicos empleados en el diagnóstico inicial de los casos, otros parámetros basados en la presencia de biomarcadores en imágenes PET-A β o bien PET-tau. En cuanto a la aplicabilidad, se consideró adecuada pues las cinco referencias seleccionadas incluyeron sujetos que se ajustaban a la pregunta de interés. Se estudiaron además pacientes con otras enfermedades neurodegenerativas y se comparó la prueba índice con otras pruebas diagnósticas que no eran objeto de evaluación en este informe.

Dominio 2: Prueba de estudio o índice

En este dominio se evaluaba el riesgo de sesgo de la prueba en estudio (en su realización o en su interpretación) frente a la que se considera de referencia. Como prueba de estudio se ha considerado la determinación en sangre o plasma de proteínas tau fosforiladas. Se ha estimado que los cinco estudios seleccionados muestran un elevado riesgo de sesgo de sospecha diagnóstica. En 3 de los estudios (26,27,29) no se garantizó que la interpretación de la prueba índice se realizara sin conocer el resultado de la prueba de referencia. En Palmqvist *et al.* (29), aunque para el análisis anatomopatológico se señaló que se realizó sin conocer los resultados del diagnóstico clínico, no se informa de ese detalle respecto a las muestras en sangre y en otras pruebas (tampoco en el material suplementario anexo al artículo). En el estudio de Thijssen *et al.* (30) se señaló que la interpretación de las analíticas se realizó con cegamiento respecto a la información clínica de los participantes.

Por otra parte, en ninguno de los estudios seleccionados se especificó previamente el umbral que definiera la positividad o la negatividad de la prueba índice. En cuanto a la aplicabilidad, se ha considerado adecuada. La técnica Simoa se empleó en 3 de los estudios (26-28). Palmqvist *et al.* (29) y Thijssen *et al.* (30) utilizaron una plataforma MSD. En cuatro de los estudios (26-29) se indicó que las mediciones de los biomarcadores de interés se realizaron para todos los participantes de forma centralizada en el mismo laboratorio, describiéndose en detalle el procedimiento estandarizado y los controles de calidad aplicados. En Thijssen *et al.* (30) se describió el procedimiento analítico en detalle, sin señalar explícitamente que las mediciones de p-tau181 y p-tau217 se llevaran a cabo en un laboratorio centralizado.

Dominio 3: Prueba de referencia

En este dominio se evaluó el riesgo de sesgo en relación con la prueba de referencia (realización o interpretación). Se ha estimado una valoración dudosa en las 5 referencias seleccionadas para este informe. En el caso de Karikari *et al.* (26) se evaluaron sujetos de 4 cohortes: en la de investigación se definió la EA en base a un perfil de biomarcadores en LCR, sin poderse concretar el uso de criterios clínicos adicionales; en los participantes de la cohorte TRIAD se indican criterios clínicos para el diagnóstico de la EA; para los participantes de la cohorte BIOFINDER-2 se señalan los criterios clínicos empleados. Estos autores también añadieron a la descripción inicial de los pacientes el resultado de una prueba PET-A β , incrementando también el número de subgrupos de comparación entre los participantes. Se cita en el material suplementario la utilización de un modelo de mezcla («*mixture model*») para determinar el punto de corte del PET-A β . Karikari *et al.* (27) estudiaron sujetos

de la cohorte ADNI en la que se emplearon criterios clínicos para el diagnóstico de la EA y el DCL, ampliando la caracterización de los participantes mediante los resultados de una prueba PET-A β que aumentó el número de subgrupos en que se clasificaron los pacientes para las comparaciones. No se estableció un criterio de clasificación a priori para las pruebas de PET-A β . Doré *et al.* (28) evaluaron sujetos de los estudios AIBL y ADN ϵ T en los que se utilizaron criterios clínicos para diagnosticar a los participantes (bien como EA o DCL), indicando que para este estudio en concreto sólo se consideraría como participante con EA a quien tuviera un diagnóstico clínico y una prueba PET-A β positiva. No es posible determinar si la interpretación de los resultados de las pruebas de imagen PET-A β se hizo sin conocer el diagnóstico clínico o viceversa. Palmqvist *et al.* (29) emplearon criterios anatomopatológicos para la definición de la cohorte sometida a necropsia. En los sujetos procedentes de la cohorte BIOFINDER-2 se empleó el criterio clínico. Para la cohorte del Registro Colombiano de la Iniciativa de Prevención del Alzheimer se utilizó la presencia o no de una mutación específica. Thijssen *et al.* (30) acudieron a dos cohortes diferentes para configurar su muestra, una procedente del University of California San Francisco Memory and Aging Center y otra del consorcio multicéntrico Advancing Research and Treatment for Frontotemporal Lobar Degeneration Consortium, clasificando inicialmente a los participantes de ambas cohortes mediante criterios clínicos en varios grupos según el diagnóstico de cada enfermedad neurodegenerativa analizada en el estudio o bien como controles cognitivamente sanos para en una segunda fase ampliar los grupos en que se podían categorizar los participantes de acuerdo a la disponibilidad de pruebas de imagen PET-amiloide o tau, biomarcadores en LCR, resultados anatomopatológicos de autopsia o mediciones de NFL, llevando a cabo finalmente diversas comparaciones de las cuales no todas resultaban de interés para este informe. Las comparaciones efectuadas por estos autores según la clasificación de los participantes por los resultados anatomopatológicos diagnósticos de autopsia y las comparaciones de los participantes clasificados no por diagnóstico sino por el resultado de imágenes PET no se han incluido en este informe. En cuanto a la aplicabilidad de la prueba de referencia, no hubo dudas sobre que la enfermedad en estudio, definida por la prueba de referencia, difiriera de la pregunta de estudio.

Dominio 4: Flujo y cronograma

En el dominio 4 se ha evaluado en qué medida el flujo del paciente ha podido introducir un sesgo en el estudio. Según los criterios establecidos, se ha estimado que Karikari *et al.* (26) y Doré *et al.* (28) muestran un riesgo de sesgo bajo pues el intervalo entre la prueba de estudio y la prueba de referencia fue adecuado y a todos los pacientes se les aplicó la prueba de referencia. Se ha estimado un riesgo de sesgo

elevado en el estudio de Karikari *et al.* (26) por el intervalo entre la prueba de estudio y la prueba de referencia. En el estudio de Palmqvist *et al.* (29) se ha considerado la presencia de un riesgo de sesgo elevado. Se puede observar una diferencia de hasta casi tres años entre la muestra de sangre y el análisis anatomopatológico. Asimismo, se mezclan datos de tres cohortes diferentes, con diferentes periodos de reclutamiento y realización de pruebas. En el estudio de Thijssen *et al.* (30) se ha considerado un riesgo de sesgo alto, pues el período de toma de muestras de sangre abarcó casi 11 años (entre junio de 2008 y mayo de 2019), señalándose expresamente en el caso de los participantes con datos de autopsia que el tiempo transcurrido entre la extracción de sangre y el fallecimiento fue de 33 meses (DE: 19), mientras que para los participantes con datos de imagen PET-amiloide, PET-tau o RMN fue de 5 meses (DE: 16), 1,6 meses (DE: 7) y de 1,7 meses (DE: 8), respectivamente.

4.3. Resultados

4.3.1. Eficacia/efectividad

Rendimiento diagnóstico de la concentración de p-tau181 en plasma

En el estudio de Karikari *et al.* (26) se clasificó a los sujetos extraídos de las cohortes utilizadas en el estudio según criterios clínicos y de biomarcadores (analíticos y de imagen PET-A β). En este estudio tampoco se informó de la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN ni de otros parámetros sobre rendimiento diagnóstico, sin poder calcularse estos parámetros a partir de los datos ofrecidos por los investigadores pues solamente se proporcionaron las curvas ROC y los valores AUC correspondientes de las comparaciones efectuadas por los autores. En la cohorte de investigación se representaron las curvas ROC para las concentraciones de p-tau181 en plasma y en suero para la comparación entre sujetos con EA y sujetos CN, indicándose un valor AUC de 90,96% en el caso de la concentración en plasma, y un valor AUC de 95,91% para la concentración en suero, lo que según los autores sugiere que el plasma y el suero son muestras adecuadas para determinar la concentración de la p-tau181. No se indican los IC al 95%. En el caso de la cohorte TRIAD, se informó del valor AUC de la comparación entre participantes con EA y participantes CN jóvenes (entre 20 y 30 años), informando de un valor AUC de 99,4%. También se calcularon los valores AUC de los sujetos encuadrados en los grupos de adultos ancianos (>60 años) CN con un biomarcador A β + (CN-AB-; AUC=98,24) y CN-A β + (AUC=93,94%). En los sujetos procedentes de la cohorte BIOFINDER-2, se informó de un valor AUC de 90,21% en el caso de la comparación entre los participantes con EA y los sujetos adultos ancianos CN

con un biomarcador A β - (CN-A β -). Los datos obtenidos de la cohorte de atención primaria no se extrajeron pues no se cumplían nuestros criterios de inclusión, no se consideraban los comparadores contemplados en nuestra pregunta de investigación (en formato PICO, ver tabla 1, criterios de inclusión) y además se diseñó con el objetivo de evaluar la factibilidad de un cribado y no con intención de diagnóstico. A los sujetos de este grupo (procedentes de atención primaria) no se les realizaron pruebas de biomarcadores más específicos ni tampoco una evaluación neurológica especializada.

El estudio de Karikari *et al.* (27) clasificó inicialmente a los participantes como sujetos con EA, con DCL o bien CN utilizando criterios clínicos, completando esa clasificación mediante el resultado de una prueba de imagen PET-A β positiva o negativa para clasificar a los participantes en 6 grupos según el estado clínico: EA-A β + y EA-A β -; DCL-A β + y DCL-A β -; CN-A β + y CN-A β -. Este estudio no proporcionó datos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) ni del valor de la odds ratio (OR) diagnóstica. Los autores presentaron curvas ROC que comparaban a los participantes con demencia EA-A β + frente a los participantes CN-A β -, indicando un valor del AUC del 85,3% (IC 95%: 81,4–89,2%). Para la comparación de los sujetos con EA-A β + frente a los participantes con DCL-A β -, se informó de un valor del AUC del 83,3% (IC 95%: 79,8–87,7%). Este estudio no proporcionó datos referidos al rendimiento diagnóstico de la p-tau181 en plasma frente al estudio anatomopatológico post mortem.

Rendimiento diagnóstico de la concentración de p-tau217 en plasma

En el estudio de Doré *et al.* (28) se estudió el rendimiento diagnóstico de la variante p217+tau, clasificándose a los participantes en subgrupos de acuerdo a criterios clínicos y al resultado de una prueba PET-A β . Este estudio no informó de datos de sensibilidad ni especificidad. Se indicaron únicamente los valores AUC y sus IC al 95% en las comparaciones entre los participantes con EA-A β + frente a los sujetos CN-A β +, CN-A β - y globalmente frente a todos los CN. Asimismo, se proporcionó el valor AUC de los sujetos EA-A β + frente a los sujetos EA-A β -. Al comparar el subgrupo con EA (diagnóstico clínico de EA y una prueba de imagen PET A β positiva, EA A β +) frente al grupo cognitivamente normal y prueba PET-AB negativa (CN-A β -), se obtuvo un valor AUC de 0,94 (IC 95%: 0,9 - 0,97). Al comparar el grupo EA-A β + frente al grupo CN con prueba PET-A β positiva (CN-A β +), se informó de un valor AUC de 0,67 (IC 95%: 0,57 - 0,77). Al comparar el grupo EA-A β + frente al grupo CN global sin diferenciar por resultado PET-A β , se obtuvo un valor AUC de 0,88 (IC 95%: 0,84 - 0,92).

Palmqvist *et al.* (29) tampoco informaron como resultado del rendimiento diagnóstico de la p-tau217 en plasma de los parámetros de sensibilidad, especificidad o valores predictivos. Los autores proporcionaron el valor AUC con su IC al 95% para la comparación entre sujetos de la cohorte BIOFINDER-2 con EA (n=121) y los sujetos CN y negativos a la beta-amiloide del grupo control (n=224; CN-A β -), obteniendo de esa comparación un valor AUC de 0,98 (IC 95%: 0,97-0,99). También se proporcionó el valor AUC para la comparación entre sujetos con EA y los sujetos con DCL y negativos a la beta-amiloide (n=86; DCL- A β -), indicándose un valor AUC de 0,97 (IC 95%: 0,96-0,99). El resto de variables resultado que analizaron los autores no se pueden incorporar a este informe al tratarse de comparaciones que no permiten evaluar el rendimiento diagnóstico para diferenciar entre sujetos con DCL y sujetos sanos del grupo control.

Rendimiento diagnóstico de la concentración de p-tau181 y p-tau217 en plasma

Thijssen *et al.* (30) evaluaron el rendimiento diagnóstico de las concentraciones en plasma de la p-tau217 y p-tau181 mediante una plataforma MSD (la misma tecnología utilizada por Palmqvist *et al.* (29)), dividiendo a los participantes en varios grupos según su estado de enfermedad (de acuerdo a criterios clínicos o anatomopatológicos) o según su resultado a pruebas de imagen PET-amiloide o tau, incluyendo asimismo un grupo de controles cognitivamente sanos. Al igual que en todos los estudios seleccionados en este informe, en los resultados no se informó del rendimiento diagnóstico de la p-tau217 y p-tau181 en plasma mediante los valores de sensibilidad, especificidad o valores predictivos. Thijssen *et al.* (30) representaron las curvas ROC e indicaron los valores AUC y sus IC al 95% para las comparaciones entre los participantes con EA diagnosticada según criterios clínicos (n=75) frente a los participantes cognitivamente sanos del grupo control (n=118). Los valores AUC informados para ambos biomarcadores fueron similares. En el caso de la p-tau217 se informó de un valor AUC de 0,98 (IC 95%: 0,95 – 1,00). Para la p-tau181 se obtuvo un valor AUC de 0,97 (IC 95%: 0,94 – 0,99). Estos valores AUC se calcularon a partir de regresiones logísticas binarias ajustadas por diferentes covariables (edad y sexo en todos los modelos, añadiéndose otras covariables como la puntuación en la escala Clinical Dementia Rating, CDR, o el tiempo transcurrido entre la extracción de la muestra de sangre y el fallecimiento del participante). Las comparaciones evaluadas por estos autores entre participantes con EA frente a participantes con otras enfermedades neurodegenerativas o bien entre los participantes clasificados no según un diagnóstico nosológico sino por el resultado de una determinada prueba de imagen PET (amiloide o tau) no permitían analizar el rendimiento diagnóstico por lo que no se han agregado a este informe. Se presentan a continuación en una tabla los resultados descritos previamente.

Tabla 2. Resumen de resultados. Valores AUC

Estudio	Karikari 2020 (26)	Karikari 2020 (27)	Doré 2022 (28)	Palmqvist 2020 (29)	Thijssen 2021 (30)	
Biomarcador	p-tau181	p-tau181	p217+tau	p-tau217	p-tau181	p-tau217
Grupos de comparación (según criterio clínico con/sin prueba de imagen PET-Aβ)						
EA vs. CN	Cohorte de investigación EA vs. CN AUC plasmático = 90,96% AUC sérico = 95,91%	Cohorte ADNI EA-A β + vs. CN-A β - AUC = 85,3%; IC 95%: 81,4–89,2%	EA-A β + vs. CN-A β - AUC = 0,94; IC 95%: 0,9 - 0,97	Cohorte BIOFINDER-2 EA (n=121) vs. CN-A β - (n=224) AUC = 0,98; IC 95%: 0,97-0,99	Síndrome de la EA (n=75) vs. CN (n=118) AUC = 0,97; IC 95%: 0,94 – 0,99	Síndrome de la EA (n=75) vs. CN (n=118) AUC = 0,98; IC 95%: 0,95 – 1,00
	Cohorte TRIAD EA vs. CN (20 a 30 años) AUC = 99,4% EA vs. CN (>60 años) CN-AB-: AUC=98,24% CN-A β +: AUC=93,94%		EA-A β + vs. CN- β + AUC = 0,67; IC 95%: 0,57 - 0,77			
	Cohorte BIOFINDER-2 EA vs. ancianos CN-A β - AUC = 90,21%		EA-A β + vs. CN (sin diferenciar por PET- A β) AUC = 0,88; IC 95%: 0,84 - 0,92			
EA vs. DCL		Cohorte ADNI EA-A β + vs. DCL-A β - AUC = 83,8%; IC 95%: 79,8–87,7%		Cohorte BIOFINDER-2 EA (n=121) vs. DCL-A β - (n=86) AUC = 0,97; IC 95%: 0,96-0,99		

EA: enfermedad de Alzheimer; DCL: deterioro cognitivo leve; CN: cognitivamente normal; A β \pm : positivo/negativo al beta-amiloide en imagen PET-A β

4.3.2. Participación de pacientes y cuidadores

Participaron una paciente y una cuidadora (familiar de un paciente con EA). Ambas firmaron el documento de conflictos de interés previo a su participación en el informe. Los autores del mismo explicaron los objetivos y metodología del mismo, y cuál era su papel en la elaboración del informe. Se les informó que su participación consistiría en entrevistas individuales semiestructuradas, que serían grabadas y que, en todo momento, su participación sería voluntaria y anónima.

4.3.3. Entrevista a la paciente

Participó una paciente de 64 años de edad, diagnosticada de EA en el año 2016. Ejerce además como cuidadora de su marido diagnosticado hace dos años de EA. La paciente desarrollaba su vida con normalidad, trabajaba y estaba diagnosticada de fibromialgia. La paciente refirió dolores y olvidos que llevaron al médico que le hacía el seguimiento por su fibromialgia a derivarla a un neurólogo que diagnosticó la EA. La paciente completó algunos tests y le hicieron una punción lumbar que confirmó el diagnóstico.

La paciente reconoce el impacto que supuso la noticia del diagnóstico para su vida cotidiana. Ella conocía la enfermedad tras haber sido cuidadora de su padre que también padeció la EA. Su padre estuvo enfermo durante diez años antes de su fallecimiento.

La paciente demostró interés por conocer el diagnóstico y no puso objeciones a someterse a la punción lumbar, reconociendo en todo momento la importancia de conocer el diagnóstico con la mayor certeza posible.

El diagnóstico precoz preocupa a esta paciente que reconoce su importancia para afrontar la enfermedad y poner medidas que retrasen su avance. La paciente destaca la falta de apoyo a los cuidadores de pacientes con diagnóstico de EA.

Mensajes clave de la entrevista

«Soy paciente de Alzheimer desde 2016 y cuidadora desde hace dos años. Soy cuidadora de mi marido, que le diagnosticaron hace dos años».

«Fue terrible, que te diagnostiquen Alzheimer cuando tú has estado cuidando de tu padre con Alzheimer».

«Es nuestro sueño, que todos los enfermos de Alzheimer pudiéramos tener un diagnóstico precoz, temprano y certero, con una prueba mínima, con una prueba de sangre».

4.3.4. Entrevista a la cuidadora

Participó una cuidadora con 21 años de experiencia cuidando a su madre (diagnosticada a los 56 años de edad). La participante refirió que ha sido cuidadora principal, aunque ahora el cuidador principal es su padre. La entrevistada forma parte de una asociación de cuidadores, familiares y pacientes con EA.

La cuidadora destacó la falta de información sobre la EA existente en el momento del diagnóstico de su madre sobre todo lo relacionado con la enfermedad, incluido el diagnóstico de la misma. La entrevistada informa que se tardaron tres años en confirmar el diagnóstico mediante PET. La cuidadora reportó varias barreras en el diagnóstico de la enfermedad en la actualidad, entre ellas el temor del paciente o su familia al posible diagnóstico, la falta de información sobre la enfermedad y las mismas pruebas diagnósticas.

La cuidadora informó que desconocían los detalles de la prueba PET que hicieron a su madre y las consecuencias del diagnóstico de la EA en su momento.

Con respecto al posible retraso diagnóstico, la cuidadora consideró que es una fuente de frustración tanto para la familia como para el propio afectado. Existe necesidad de conocer el diagnóstico lo antes posible para poder planificarse y organizar los recursos familiares y personales. Su madre nunca fue plenamente consciente de la enfermedad que tenía, su alcance y consecuencias. La cuidadora considera que se llegó tarde al diagnóstico.

Sobre las pruebas diagnósticas, la entrevistada destacó que las punciones lumbares son pruebas invasivas y que tienen la percepción de que no es una prueba que se esté haciendo de manera frecuente tanto por su carácter invasiva como por los posibles costes asociados a la misma. Los biomarcadores en sangre serían pruebas menos invasivas y más rápidas que podrían contribuir a la familia a prepararse para el diagnóstico de EA.

Conocer el diagnóstico de la enfermedad lo antes posible, puede permitir a las familias prepararse desde la familia. La entrevistada destacó que, según estimaciones recientes, el cuidado de un paciente con EA puede suponer una media de 32.000 euros al año de coste para una familia, siendo esta cantidad inferior en las primeras etapas y avanzando durante el desarrollo de la enfermedad. El diagnóstico precoz podría tener implicaciones a nivel de la participación de los pacientes en ensayos clínicos y también por la potencial aparición de posibles tratamientos con cierta eficacia en las etapas tempranas de la enfermedad.

En su caso, la cuidadora destaca que conocer el diagnóstico antes les hubiera permitido que su madre fuera la que hubiera tomado determinadas decisiones sobre el desarrollo y la evolución de la enfermedad. En estos momentos, las decisiones sobre su madre las toman sus hermanos y su padre.

Según la entrevistada, los cuidadores deben poder decidir si cuidar o no cuidar, que esta última opción también debería ser un derecho. La persona cuidadora tiene que adaptar y realizar cambios importantes en su trabajo, horarios y tareas cotidianas que también deberían planificarse con anterioridad.

Mensajes claves de la cuidadora

«Soy cuidadora desde hace 21 años que a mi madre la diagnostican Alzheimer con 56 años».

«El retraso en el diagnóstico supone una frustración, primero a ella porque supone no poder darle una respuesta, no le podemos dar una respuesta. Ella necesitaba saberlo. No podemos planificarnos ni ver si podía tener solución».

«Normalmente se hacen las punciones lumbares que son muy invasivas, que no se están haciendo muchas por lo invasivas que son y por el coste que tienen».

«Los médicos nos dicen «si no tienen cura, para qué queréis saberlo». Nosotros, cuidadores y enfermos, les contestamos que para prepararnos. Para poder actuar. Cuando no tiene solución, qué podemos hacer. Podemos prepararnos desde la familia, adaptándonos a la persona enferma y al proceso que va a seguir. Nos tenemos que adaptar toda la familia, no solo a los cuidados»

«Yo creo que tener un diagnóstico precoz, hubiera cambiado en el sentido de cosas que nosotros estamos decidiendo cosas por ella. Somos tres hermanos y mi padre, estamos tomando decisiones por una quinta persona. Creemos que estamos

decidiendo lo que ella quisiera, pero a lo mejor no... La familia nos hubiésemos organizado. La familia estaríamos más tranquila en saber que estamos haciendo lo que ella hubiera querido que se hiciese».

5. Discusión

Hasta el momento, las técnicas diagnósticas basadas en la detección de biomarcadores como las proteínas beta-amiloide y tau, presentes en LCR y las pruebas de neuroimagen PET han resultado ser las herramientas más útiles para el diagnóstico in vivo de la EA, pero sus elevados costes, el carácter invasivo de la prueba y la limitación de su uso al ámbito hospitalario obstaculizan su empleo generalizado. Por otro lado, el diagnóstico definitivo de la EA aún precisa de la confirmación anatomopatológica post mortem. Para superar estas limitaciones, se ha propuesto que la detección de biomarcadores presentes en sangre/plasma que reflejen la patología cerebral supondría un método mínimamente invasivo, accesible, generalizable y coste-efectivo para el diagnóstico in vivo de la EA. Asimismo, estas técnicas analíticas podrían facilitar el cribado, el pronóstico evolutivo, el análisis de la efectividad del tratamiento y el diseño de nuevos fármacos y de sus ensayos clínicos. El carácter multifactorial de la etiología de la EA ofrece la posibilidad de explorar diferentes biomarcadores candidatos a priori a cumplir con las características antes mencionadas. Así, se ha postulado que los cambios en la concentración en sangre de las proteínas p-tau pueden reflejar el daño por su acúmulo cerebral y su potencialidad como biomarcadores diagnósticos de la EA.

Las enfermedades neurodegenerativas poseen características distintivas propias en su presentación clínica y anatomopatológica, pero también comparten características entre sí, solapándose sus cuadros clínicos con frecuencia, lo que complica su taxonomía y su diagnóstico. Los depósitos de beta-amiloide y proteína tau se encuentran también en el cerebro de personas cognitivamente normales. Igualmente, los estudios necrópsicos muestran que los hallazgos anatomopatológicos son más heterogéneos de lo esperable y no es infrecuente que pacientes con EA presenten además de placas de beta-amiloide y depósitos tau, otros hallazgos como cuerpos de Lewy o patología cerebrovascular. Casi el 46% de los cerebros de una muestra de personas con diagnóstico clínico de EA evidenciaban la presencia de varias entidades patológicas, aunque una predominase claramente sobre la otra (46,47).

En este informe se ha evaluado la efectividad diagnóstica de la determinación de las isoformas fosforiladas de la proteína tau (p-tau) en muestras de sangre (plasma y/o suero) en la EA. La RS de la literatura permitió identificar y seleccionar 5 estudios primarios, tratando 2 de los mismos sobre la proteína p-tau181, otros 2 sobre la p-tau217 y uno sobre ambas isoformas anteriores. La calidad de los estudios seleccionados era baja, con una elevada probabilidad de sesgos, según los criterios QUADAS-2 (25). No se estimó adecuado realizar una síntesis cuantitativa de los hallazgos provenientes de los estudios seleccionados al tener que combinar

resultados obtenidos con tecnologías de diferentes plataformas analíticas, aplicadas en estudios de pequeños tamaños muestrales con participantes seleccionados y agrupados según criterios diagnósticos heterogéneos. En esta revisión no se ha evaluado la efectividad diagnóstica de la combinación de otros biomarcadores junto con las isoformas fosforiladas de la p-tau.

Los estudios seleccionados se caracterizan por un diseño observacional de casos y controles anidados en diferentes cohortes prospectivas. No es este el tipo de diseño más robusto para la evaluación de la efectividad de una prueba diagnóstica. La tipología de los participantes abarca no sólo a enfermos de EA, también a participantes con DCL y otras enfermedades neurodegenerativas. El diferente ámbito geográfico de las cohortes empleadas disminuye la validez externa de los resultados, dificultando la generalización de sus hallazgos. Los criterios diagnósticos utilizados para clasificar a los participantes muestran una elevada heterogeneidad. Desde un punto de vista operativo, se observa que los criterios diagnósticos más utilizados son aquellos criterios clínicos validados internacionalmente (empleados en el reclutamiento de las cohortes de las que extraen los participantes), complementados por los autores de los estudios seleccionados con otros biomarcadores bien en LCR o mediante pruebas de imagen PET-A β que posteriormente permiten dividir a los participantes en subgrupos según estos biomarcadores adicionales. Ante esta circunstancia, es preciso indicar que puede existir discordancia entre el biomarcador medido en LCR y el obtenido mediante imagen PET, ya que no siempre existe concordancia entre el resultado del biomarcador en LCR con el resultado en una prueba PET (48).

Se aprecia una gran variedad en cuanto a los objetivos de los estudios primarios, pues además de informar sobre la capacidad diagnóstica de las isoformas de p-tau, se plantearon analizar otros resultados que incluían la descripción de la concentración del biomarcador en los subgrupos de participantes, el estudio de la asociación y correlación entre el diagnóstico y el biomarcador, la variabilidad temporal de la concentración del biomarcador asociada a la evolución clínica del participante como factor pronóstico, la comparación entre diferentes biomarcadores individuales o combinaciones de los mismos en forma de razones o bien índices que combinaban distintos biomarcadores y la factibilidad de la utilización de la p-tau como prueba de cribado en atención primaria. Las cohortes de origen de los participantes no estaban diseñadas inicialmente para evaluar la efectividad diagnóstica de la p-tau en sangre en la EA.

En el análisis de las pruebas diagnósticas para la EA, la correspondencia entre el diagnóstico clínico, que en la práctica sigue siendo la prueba más utilizada y de referencia, con el considerado verdadero patrón oro, el diagnóstico anatomopatológico cerebral post-mortem, no ha podido evaluarse en este informe. La anatomía

patológica post-mortem se utilizó en los estudios de Palmqvist *et al.* (29) y de Thijssen *et al.* (30), aunque no se pudieron incorporar sus resultados a este informe al no incluir entre sus comparaciones la referida a un grupo control.

Karikari *et al.* (26), analizando la p-tau181, estudiaron sujetos con EA, DCL, otras enfermedades neurodegenerativas y cognitivamente sanos de cuatro cohortes. En el primer grupo, denominado cohorte de descubrimiento, se indican los criterios diagnósticos analíticos de concentración de beta-amiloide 1-42 en el LCR, pero no los criterios de diagnóstico clínico. El segundo grupo de pacientes procedía de la cohorte BIOFINDER-2 que empleó el criterio clínico diagnóstico de la DSM-V (7). El tercer grupo de pacientes se seleccionó de la cohorte TRIAD, que utilizó los criterios clínicos de McKhann *et al.* (10). Del cuarto grupo de participantes, procedentes de una muestra de pacientes de atención primaria, no se incluyeron sus resultados al incumplir los criterios de inclusión y de comparadores de nuestra pregunta de investigación (en formato PICO) y tener como objetivo evaluar la factibilidad de incorporar la prueba como cribado y no con intencionalidad diagnóstica. Para la concentración de la p-tau181, Karikari *et al.* (27) analizaron participantes con EA, DCL y cognitivamente normales de la cohorte ADNI clasificados inicialmente mediante el criterio clínico de McKhann *et al.* (10), a quienes se sometió a una prueba de PET- A β que sirvió para encuadrarles finalmente en grupos según el criterio clínico y la positividad de un escáner PET-A β .

En cuanto a la p-tau217, se observa igualmente heterogeneidad en los criterios diagnósticos empleados. Así, Doré *et al.* (28) estudiaron participantes de los programas AIBL y ADNeT, en los que el diagnóstico de la EA se basó en los criterios clínicos de McKhann *et al.* (10) y el diagnóstico del DCL en los criterios clínicos de Winblad *et al.* (37) y de Petersen *et al.* (15), aunque finalmente en su estudio se consideró enfermo de Alzheimer al participante que cumplía el criterio clínico y además presentaba un escáner PET-A β positivo. Por otro lado, Palmqvist *et al.* (29) estudiaron pacientes procedentes de 3 cohortes, la primera de las cuales incluía a sujetos que consintieron una autopsia clínica tras su fallecimiento para clasificarles según los hallazgos anatomopatológicos, de la cual no pudo utilizarse sus resultados al no haber incluido un grupo control en sus comparaciones. Los otros dos grupos de sujetos provenían de la cohorte BIOFINDER-2 (que empleaba el criterio clínico del DSM-V (7) para el diagnóstico de la EA y el DCL) y del Registro Colombiano de la EA autosómica dominante que incluía sujetos sanos y enfermos portadores de la mutación *PSEN1* E280A. En el caso de los estudios que emplearon sujetos de la cohorte BIOFINDER-2, Karikari *et al.* (26) y Palmqvist *et al.* (29), se podría producir cierto grado de solapamiento en sus resultados. En el estudio que evaluaba ambas isoformas p-tau181 y p-tau217, Thijssen *et al.* (30) estudiaron individuos extraídos de dos cohortes de investigación procedentes por un lado de la Universidad de California en San Francisco (UCSF; EUA) y por otro del

consorcio de investigación Advancing Research and Treatment for Frontotemporal Lobar Degeneration Consortium (ARTFL). Se identificaron individuos que tenían muestras de plasma y cumplían los criterios diagnósticos del síndrome de EA, de DCL, del síndrome de degeneración lobar frontotemporal (DLFT), de demencia con cuerpos de Lewy, del síndrome de encefalopatía traumática o bien que fueran controles cognitivamente sanos (exploración neurológica y test neurológicos normales). Posteriormente, se seleccionaron individuos a quienes se les hubieran realizado pruebas PET-amiloide o tau, marcadores de EA en LCR, tuvieran un diagnóstico confirmatorio mediante autopsia o presentasen mediciones de la proteína de cadena ligera de los neurofilamentos (NfL), configurándose distintos subgrupos de participantes para su posterior comparación. Los criterios utilizados para el diagnóstico de EA (9) y DCL (43) fueron clínicos en ambos casos. Los autores se centraron en el diagnóstico diferencial entre los diferentes síndromes de la EA y otras enfermedades neurodegenerativas. Asimismo, señalaron que el tamaño relativamente bajo de la muestra de participantes con síndromes de la EA y su edad comparativamente joven podían limitar la validez de sus resultados. Igualmente, los autores indicaron la posible existencia de un efecto suelo debido a que en el grupo de participantes con DLFT las concentraciones de p-tau181 y p-tau217 eran muy bajas, con 79 mediciones situadas por debajo del límite inferior de cuantificación.

Respecto a la tecnología empleada para medir la concentración de la p-tau en plasma, 3 de los estudios primarios utilizaron una plataforma Simoa (26,27,28). Por su parte, Palmqvist *et al.* (29) y Thijssen *et al.* (30) emplearon una plataforma MSD. Palmqvist *et al.* (29) utilizaron un ensayo en fase de «*research grade assay*» para medir la p-tau217. Thijssen *et al.* (30) aplicaron una nueva técnica para medir la p-tau181 que se basaba en un ensayo ya utilizado para la p-tau217. Asimismo, Doré *et al.* (28) analizaron una isoforma de p-tau217 (mediante una técnica utilizada solamente en un estudio previo) que no es exactamente la misma que la estudiada por Palmqvist *et al.* (29), lo que dificulta la comparación de los resultados de los diferentes estudios. Palmqvist *et al.* (29) utilizaron una prueba en fase de investigación (*research grade assay*), categoría de prueba que aún no se considera disponible para su empleo en la clínica (42). Thijssen *et al.* (30) midieron las concentraciones en plasma de p-tau217 y p-tau181 medidas en una plataforma Meso Scale Discovery (MSD, Rockville, MD, EUA), que para la p-tau181 aplicaba de forma novedosa la misma tecnología de electroquimiluminiscencia, anticuerpos y otros reactivos que un ensayo previo de p-tau217. Estas circunstancias impiden la comparación directa de los resultados entre los estudios seleccionados. Hay que señalar que Karikari *et al.* (26) emplearon la misma técnica con diseño «*in-house*» que Karikari *et al.* (27). Las pruebas con diseño «*in-house*» se diseñan y desarrollan en un laboratorio en particular, sin distribuirse o comercializarse a otros laboratorios. Las pruebas «*in-house*» se validan para obtener valores de sensibilidad y

especificidad (49,50). En los estudios seleccionados para este informe no se proporcionan parámetros de sensibilidad y especificidad.

Como medida de resultado del rendimiento diagnóstico, en cuatro de los estudios seleccionados se indicaron las curvas ROC y el valor AUC de diferentes comparaciones entre los participantes con EA/DCL y el grupo de controles sanos (26-28,30). Palmqvist *et al.* (29) no proporcionaron la curva ROC sino únicamente el valor del AUC al comparar participantes con EA frente a sujetos sanos. Los valores AUC presentan limitaciones para su aplicabilidad en la práctica clínica. Asimismo, a partir de un valor AUC no es posible calcular otros parámetros de interés de la prueba diagnóstica como son la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos (31,32).

Estos valores AUC se calcularon de diversas formas en los estudios incluidos en este informe. Karikari *et al.* (26) señalaron explícitamente que no emplearon covariables en los modelos que evaluaron. En otros tres estudios no se indica expresamente que se utilizasen covariables para generar los valores AUC (27-29). Thijssen *et al.* (30), sin embargo, indicaron específicamente que calcularon los valores AUC a partir de regresiones logísticas binarias ajustadas por diferentes covariables (edad y sexo en todos los modelos, añadiéndose otras covariables como la puntuación en la escala Clinical Dementia Rating, CDR, o el tiempo transcurrido entre la extracción de la muestra de sangre y el fallecimiento del participante). En cuanto a la representación de las curvas ROC y los valores AUC, hay que señalar que se pueden combinar múltiples marcadores para poder mejorar la exactitud clasificatoria comparada con la utilización de un único marcador. En la práctica, las covariables asociadas con los marcadores o con un determinado resultado de enfermedad pueden afectar al desempeño de un biomarcador o de una combinación de biomarcadores. Respecto a este aspecto metodológico, se ha propuesto la curva ROC ajustada por las covariables como herramienta para dilucidar el efecto de las covariables en la evaluación de un único marcador. Esta curva caracteriza la precisión de la clasificación debida únicamente al marcador de interés. Sin embargo, aún no se ha investigado el efecto de las covariables en el rendimiento de las combinaciones de marcadores ni en cómo ajustar el efecto de las covariables al combinar marcadores (51). En los estudios seleccionados en este informe no se han calculado los valores AUC de la misma manera, lo que puede influir en la evaluación y validez de sus resultados.

Referido a la p-tau181, Karikari *et al.* (26) calcularon determinados valores AUC sin indicar el IC al 95% de sus resultados. En la cohorte de investigación, para la comparación entre sujetos con EA y sujetos CN, calcularon un valor AUC de 90,96% en plasma, y de 95,91% en suero (sin indicarse los IC al 95%). En la cohorte TRIAD, calcularon un valor AUC de la comparación entre participantes con EA y participantes CN jóvenes (entre 20 y 30 años), del 99,4%. También se

calcularon los valores AUC de los sujetos encuadrados en los grupos de adultos ancianos (>60 años) CN con un biomarcador A β + (CN-AB-; AUC=98,24) y CN-A β + (AUC=93,94%). En los sujetos procedentes de la cohorte BIOFINDER-2, calcularon un valor AUC del 90,21% en el caso de la comparación entre los participantes con EA y los sujetos adultos ancianos CN con un biomarcador A β - (CN-A β -). Karikari *et al.* (27) calcularon, respecto a la p-tau181, un valor AUC del 85,3% (IC 95%: 81,4–89,2%) al comparar participantes con demencia EA-A β + frente a los participantes CN-A β -. Para la comparación de los sujetos con EA-A β + frente a los participantes con DCL-A β -, se informó de un valor del AUC del 83,3% (IC 95%: 79,8–87,7%). Los valores AUC obtenidos por Karikari *et al.* (26) son superiores a los del estudio de Karikari *et al.* (27), pero la heterogeneidad de los subgrupos de pacientes en cuanto a su diagnóstico y edad, así como la ausencia del IC al 95% en el caso del estudio de Karikari *et al.* (26) disminuyen la calidad de la evidencia y la validez externa de los resultados.

En cuanto a una variedad de la p-tau217, la denominada p217+tau, Doré *et al.* (28) compararon el subgrupo con EA (diagnóstico clínico de EA y una prueba de imagen PET A β positiva, EA A β +) frente al grupo cognitivamente normal y prueba PET-AB negativa (CN-A β -), obteniendo un valor AUC de 0,94 (IC 95%: 0,9 - 0,97). Al comparar el grupo EA-A β + frente al grupo CN con prueba PET-A β positiva (CN-A β +), se informó de un valor AUC de 0,67 (IC 95%: 0,57 - 0,77). Al comparar el grupo EA-A β + frente al grupo CN global sin diferenciar por resultado PET-A β , se obtuvo un valor AUC de 0,88 (IC 95%: 0,84 - 0,92). Palmqvist *et al.* (29), referido a la p-tau217, proporcionaron un valor AUC para la comparación entre sujetos de la cohorte BIOFINDER-2 con EA (n=121) y los sujetos CN y negativos a la beta-amiloide del grupo control (n=224; CN-A β -), de 0,98 (IC 95%: 0,97-0,99). En este caso, la diferencia entre las variedades de la p-tau217, la heterogeneidad en los subgrupos de pacientes y la posibilidad de solapamiento con pacientes de la cohorte BIOFINDER-2 evaluados en el estudio de Karikari *et al.* (26), disminuyen la calidad de la evidencia y la validez externa de sus resultados. Thijssen *et al.* (30) evaluaron las concentraciones en plasma de la p-tau181 y la p-tau217. No se indicaron valores umbral para los ensayos. Estos autores representaron las curvas ROC e indicaron los valores AUC y sus IC al 95% para las comparaciones entre los participantes con EA diagnosticada según criterios clínicos (n=75) frente a los participantes cognitivamente sanos del grupo control (n=118), Para la p-tau217 se informó de un valor AUC de 0,98 (IC 95%: 0,95 – 1,00). Para la p-tau181 se obtuvo un valor AUC de 0,97 (IC 95%: 0,94 – 0,99). Los autores señalaron que la escasa diferencia entre los resultados de ambos biomarcadores respecto a los datos publicados en otros estudios podría deberse a la realización de los ensayos de los dos biomarcadores de forma apareada. Thijssen *et al.* (30), a diferencia de lo indicado en los otros cuatro estudios seleccionados en este informe, calcularon los valores AUC mediante regresiones logísticas binarias ajustadas por diferentes covariables.

Las entrevistas con pacientes y cuidadores sugieren que el diagnóstico precoz de la EA podría resultar beneficioso para el paciente, los familiares y su entorno, facilitando la planificación y toma de decisiones por parte del propio paciente sobre su enfermedad, el manejo clínico de los síntomas antes de su agravamiento, la monitorización de la evolución de la enfermedad y un aumento de la eficacia de las terapias farmacológicas y no farmacológicas al aplicarse en una fase inicial de la enfermedad, pudiendo implicar igualmente un descenso de los costes asociados al tratamiento de la EA.

Si bien en la literatura se encuentran numerosas evaluaciones sobre la eficiencia de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos de la EA, hay menos análisis económicos relativos a la eficiencia del uso de diferentes pruebas diagnósticas en la EA, centrándose este tipo de estudios en la detección de biomarcadores en LCR y en pruebas de imagen PET (52). Se han propuesto diferentes esquemas para la utilización diagnóstica de biomarcadores sanguíneos en la EA, como la hoja de ruta propuesta por Teunissen *et al.* (11), con diferentes fases que pueden guiar la aplicación de los biomarcadores en sangre en el diagnóstico de la EA.

En España, en el año 2012, desde el Servicio Canario de Salud a propuesta del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, se realizó una evaluación de la efectividad y coste-efectividad de la determinación de las proteínas abeta-42, tau total y tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo como biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer, que incluía entre sus objetivos la evaluación del coste-efectividad de la determinación de las proteínas A β 1-42, T-tau y P-tau en LCR como biomarcadores tanto para el diagnóstico precoz como para el diagnóstico de confirmación de la EA (53). En este informe se indicaba que no había evidencia suficiente para recomendar la utilización de los biomarcadores como técnica diagnóstica eficiente en pacientes que presenten síntomas de demencia.

En cuanto al coste de la infraestructura y de los efectos económicos de la utilización de las proteínas tau fosforiladas presentes en sangre o plasma para el diagnóstico de la EA o el DCL, no se han podido identificar para este informe estudios sobre su relación coste-efectividad ni de las repercusiones de su implantación generalizada en la organización y funcionamiento de los servicios que atiendan a pacientes susceptibles de precisar un diagnóstico de EA.

En la revisión de las referencias proporcionadas por la búsqueda bibliográfica sistemática para este informe se detectaron estudios que abordaban con diferente exhaustividad y profundidad diversos aspectos económicos de la aplicación de otros biomarcadores sanguíneos para el diagnóstico de la EA. Se puede señalar que, en el ámbito de la atención primaria, Mattke *et al.* (54) realizaron una simulación de diferentes escenarios para la clasificación de pacientes con sospecha de

EA mediante el empleo de un test MMSE y un análisis en sangre de las proteínas A β 42 y A β 40, estimando con su modelo que esta estrategia podría reducir el tiempo de espera hasta la consulta con un especialista y también disminuir los costes asociados a la enfermedad.

Se han propuesto diferentes esquemas para abordar la aplicación clínica de los biomarcadores en sangre en la EA. Arias *et al.* (55) señalan la ausencia de datos sobre los costes clínicos y de diagnóstico a gran escala que supondría la aplicación de los biomarcadores en sangre en las enfermedades neurodegenerativas. Citan estos autores el coste de la prueba PrecivityAD® (C2N Diagnostics), un test en sangre para medir la concentración de beta-amiloide en la EA, que en el momento de la publicación de su artículo tenía un precio de 1.250 dólares de EUA. Estos autores proponen una aproximación a la evaluación económica de la aplicación de biomarcadores en sangre en las enfermedades neurodegenerativas basada en estimular la realización de estudios de evaluación económica, consensuar el desarrollo de una taxonomía de estas enfermedades que facilite la toma de decisiones de política sanitaria consistentes, la evaluación de las consecuencias de la comercialización de pruebas dirigidas directamente al consumidor y el análisis de las diferencias en el acceso a este tipo de pruebas por parte de los grupos de población más desfavorecidos.

La amplitud y la dificultad del análisis de la efectividad de los biomarcadores sanguíneos en el diagnóstico de la EA se incrementa al considerar que no se investiga exclusivamente la aplicabilidad de un único biomarcador, pues se valoraría también si la combinación de múltiples moléculas podría aumentar la exactitud del diagnóstico y adelantar su momento. Paneles con varios biomarcadores podrían facilitar la clasificación de los pacientes en las distintas fases de la enfermedad y valorar su progresión. Se han publicado trabajos sobre el desempeño diagnóstico de distintas isoformas de p-tau combinadas en paneles diagnósticos con otros biomarcadores, tanto en muestras de LCR como de sangre. La evaluación del rendimiento diagnóstico de estos paneles no es objeto de este informe.

En el caso de su aplicación en cribado, se ha remarcado la necesidad de considerar no solamente aspectos como la accesibilidad a las pruebas y su coste-efectividad, también los aspectos psicológicos de un diagnóstico precoz, la disponibilidad de tratamientos efectivos aplicables en fase presintomática de la enfermedad y la sobrecarga asistencial que supondría para el sistema de salud.

Es preciso señalar los obstáculos a los que se enfrentan los estudios de pruebas diagnósticas, referentes a variables preanalíticas como el tipo de espécimen recomendado (plasma o suero) y la conservación y transporte de la muestra, así como a variables analíticas como la determinación de umbrales, el control de la

variabilidad de las mediciones y la necesidad de la estandarización de los procedimientos de laboratorio.

Este informe reconoce la enorme dificultad que supone estandarizar los procedimientos de laboratorio, la variedad de situaciones clínicas en las que se está estudiando el rendimiento diagnóstico y el trabajo que supone para los investigadores implicados en este campo el diseño y realización de estudios de alta calidad metodológica. Las técnicas diagnósticas presentadas en los estudios seleccionados para este informe se encuentran en una fase inicial en su utilización, en un entorno de investigación con uso limitado a laboratorios clínicos concretos, sin aplicarse de forma amplia en estudios de validación clínica.

Pacientes y cuidadores han destacado la importancia de la detección precoz de la enfermedad para ayudar a la planificación y organización de la familia y el paciente ante el avance de su situación clínica. Así mismo, han puesto de manifiesto la relevancia que tiene para el paciente la utilización de pruebas menos invasivas para el diagnóstico de la EA.

Esta revisión sistemática presenta diversas limitaciones. La calidad de los estudios seleccionados es baja, presentando una elevada posibilidad de sesgos, según la herramienta QUADAS-2. La heterogeneidad de los criterios utilizados para clasificar a los pacientes en diferentes subgrupos dificulta la comparación entre los resultados de los estudios y disminuye la validez externa de las comparaciones efectuadas en cada estudio en particular. No se han encontrado referencias en la literatura que pudieran proporcionar valores de sensibilidad, especificidad o valores predictivos. El valor AUC como resumen de la capacidad diagnóstica de las técnicas analíticas empleadas no es el parámetro más robusto para evaluar el rendimiento de una prueba diagnóstica. Asimismo, tampoco se ha encontrado evidencia sobre el coste-efectividad de la aplicación de la determinación de p-tau en plasma/sangre ni sobre la repercusión que su implantación generalizada tendría sobre la organización y funcionamiento de las unidades encargadas del diagnóstico y tratamiento de la EA. Todos estos factores limitan la obtención de conclusiones sólidas y la fortaleza de las posibles recomendaciones.

6. Conclusiones

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica disponible sobre la efectividad diagnóstica de la determinación de las isoformas fosforiladas de la proteína tau (p-tau) en muestras de sangre (plasma y/o suero) en relación con la enfermedad de Alzheimer (EA) o deterioro cognitivo leve (DCL) debido a EA.

La baja calidad metodológica de la evidencia disponible reduce de forma sustancial la validez de los estudios identificados. Las principales limitaciones son el riesgo de sesgo de selección y de información, la heterogeneidad de los criterios (clínicos y de biomarcadores) utilizados para diagnosticar a los participantes y clasificarlos en subgrupos, las variaciones en las técnicas analíticas empleadas y su difícil reproducibilidad, la falta de transparencia en la exposición de los resultados que impide obtener valores de sensibilidad, especificidad o valores predictivos.

Con la información obtenida no es posible determinar la efectividad diagnóstica de las isoformas fosforiladas de la proteína tau (p-tau) en muestras de sangre (plasma y/o suero) en relación con la EA o el DCL debido a EA.

No se ha identificado evidencia sobre el coste-efectividad de esta intervención diagnóstica ni sobre la repercusión que su implantación generalizada tendría sobre la organización y funcionamiento de las unidades encargadas del diagnóstico y tratamiento de la EA.

Se precisan evidencias procedentes de estudios de suficiente calidad metodológica para estimar la efectividad diagnóstica, mediante estudios que comparen la p-tau en muestras de sangre frente a un diagnóstico confirmatorio en una serie consecutiva de pacientes procedentes del entorno clínico de uso potencial de la prueba diagnóstica.

7. Referencias

1. 1. Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. 2. Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. Estrategia aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 13 de abril de 2016. [https://urldefense.com/v3/https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/enfermedadesNeurodegenerativas/docs/Est_Neurodegenerativas_APROBADA_C_INTERTERRITORIAL.pdf_!!D9dNQwwGXtA!VWFgTBAKi1ba0bG-MJIYHdFf5LKuuB8SbNrQUPVULTlvbl-LVLU3EPpYfIMIYm7A-ZZi_2OM-SyzDDVWUYCXLoP8UzS6vWgg\\$](https://urldefense.com/v3/https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/enfermedadesNeurodegenerativas/docs/Est_Neurodegenerativas_APROBADA_C_INTERTERRITORIAL.pdf_!!D9dNQwwGXtA!VWFgTBAKi1ba0bG-MJIYHdFf5LKuuB8SbNrQUPVULTlvbl-LVLU3EPpYfIMIYm7A-ZZi_2OM-SyzDDVWUYCXLoP8UzS6vWgg$)
3. 3. Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2019.
4. 4. R.C. Petersen, P. Aisen, B.F. Boeve, Y.E. Geda, R.J. Ivnik, D.S. Knopman, M. Mielke, V.S. Pankratz, R. Roberts, W.A. Rocca, S. Weigand, M. Weiner, H. Wiste, C.R. Jack Jr. Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease in the community. *Ann Neurol*, 74 (2013), pp. 199-208.
5. 5. Hughes, T.F., Snitz, B.E., Ganguli, M., 2011. Should mild cognitive impairment be subtyped? *Curr. Opin. Psychiatry* 24, 237-242.
6. 6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition. Washington, DC.: American Psychiatric Association; 1994.
7. 7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
8. 8. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Décima Revisión (CIE-10), Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1995.
9. 9. G.M. McKhann, D.S. Knopman, H. Chertkow, B.T. Hyman, C.J. Jack, C.H. Kawas, *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association

workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease *Alzheimers Dement.*, 7 (2011), pp. 263-269, [10.1016/j.jalz.2011.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005)

10. 10. McKhann, G. M., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-944. <https://doi.org/10.1212/WNL.34.7.939>
11. 11. Teunissen, C. E., Verberk, I. M., Thijssen, E. H., Vermunt, L., Hansson, O., Zetterberg, H., & Del Campo, M. (2022). Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. *The Lancet Neurology*, 21(1), 66-77. [doi:10.1016/S1474-4422\(21\)00361-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00361-6)
12. 12. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2018. 5. Guía oficial de práctica clínica en demencias © 2018, Sociedad Española de Neurología.
13. 13. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, *et al.* NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14 (4):535-562. [doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018)
14. 14. Mankhong, S., Kim, S., Lee, S., Kwak, H. B., Park, D. H., Joa, K. L., & Kang, J. H. (2022). Development of Alzheimer's Disease Biomarkers: From CSF-to Blood-Based Biomarkers. *Biomedicines*, 10(4), 850.
15. 15. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999; 56:303-308. doi: 10.1001/archneur.56.3.303. Erratum in: *Arch Neurol* 1999 Jun;56(6):760. PMID: 10190820
16. 16. Hardy-Sosa, A., León-Arcia, K., Llibre-Guerra, J. J., Berlanga-Acosta, J., Baez, S. D. L. C., Guillen-Nieto, G., & Valdes-Sosa, P. A. (2022). Diagnostic accuracy of blood-based biomarker panels: a systematic review. *Frontiers in aging neuroscience*, 14.
17. 17. Hansson, O. (2021). Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Nat. Med.* 27, 954-963. [doi:10.1038/s41591-021-01382-x](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01382-x)
18. 18. Mielke, M. M., Dage, J. L., Frank, R. D., Algeciras-Schimnich, A., Knopman, D. S., Lowe, V. J., & Petersen, R. C. (2022). Performance of plasma phosphorylated tau 181 and 217 in the community. *Nature Medicine*, 1-8.

19. Zetterberg, H. (2017). Applying fluid biomarkers to Alzheimer's disease. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 313(1), C3-C10.
20. Arbaciauskaite, M.; Lei, Y.; Cho, Y.K. High-specificity antibodies and detection methods for quantifying phosphorylated tau from clinical samples. *Antib. Ther.* 2021, 4, 34-44.
21. Oeckl P, Otto M. A review on MS-based blood biomarkers for Alzheimer's disease. *Neurol Ther.* 2019;8(Suppl 2):113-127.
22. Karikari TK, Ashton NJ, Brinkmalm G, Brum WS, Benedet AL, Montoliu-Gaya L, *et al.* Blood phospho-tau in Alzheimer disease: analysis, interpretation, and clinical utility. *Nat Rev Neurol.* 2022; [10.1038/s41582-022-00665-2](https://doi.org/10.1038/s41582-022-00665-2).
23. Le Bastard N, De Deyn PP, Engelborghs S. Importance and impact of pre-analytical variables on Alzheimer disease biomarker concentrations in cerebrospinal fluid. *Clin Chem.* 2015; 61:734-743.
24. Altuna-Azkargorta M, Mendioroz-Iriarte M. Biomarcadores sanguíneos en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología.* 2018
25. Whiting, P. F., Rutjes, A. W., Westwood, M. E., Mallett, S., Deeks, J. J., Reitsma, J. B., QUADAS-2 Group*. (2011). QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*, 155(8), 529-536.
26. Karikari TK; Pascoal TA; Ashton NJ; Janelidze S; Benedet AL; Rodriguez JL; Chamoun M; Savard M; Kang MS; Therriault J; *et al.* Blood Phosphorylated tau 181 as a Biomarker for Alzheimer's Disease: a Diagnostic Performance and Prediction Modelling Study using Data from four Prospective Cohorts. *Lancet Neurol* 2020, 19, 422-433. [doi:10.1016/S1474-4422\(20\)30071-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30071-5)
27. Karikari TK, Benedet AL, Ashton NJ, *et al.*; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Diagnostic performance and prediction of clinical progression of plasma phospho-tau181 in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Mol Psychiatry.* 2020. [doi:10.1038/s41380-020-00923-z](https://doi.org/10.1038/s41380-020-00923-z)
28. Doré V, Doecke JD, Saad ZS, *et al.* Plasma p217+tau vs NAV4694 amyloid and MK6240 tau PET across the Alzheimer continuum. *Alzheimers Dement* 14, e12307 (2022). [doi:10.1002/dad2.12307](https://doi.org/10.1002/dad2.12307)

29. 29. Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, Zetterberg H, Lopera F, Stomrud E, *et al.* Discriminative accuracy of plasma phospho-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. *JAMA*. 2020;324:772. [doi:10.1001/jama.2020.12134](https://doi.org/10.1001/jama.2020.12134)
30. 30. Thijssen EH, La Joie R, Strom A, *et al.* Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):e6]. *Lancet Neurol*. 2021;20(9):739-752. [doi:10.1016/S1474-4422\(21\)00214-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00214-3)
31. 31. Macaskill, Petra, *et al.* «Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy.» 2010
32. 32. «Meta-analysis of diagnostic test accuracy studies.». EUnetHTA. European Network for Health Technology Assessment (2014).
33. 33. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 131-44.
34. 34. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 228-34.
35. 35. Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, Donohue MC, Gamst AC, Harvey DJ, *et al.* Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI). *Neurology*. 2010;74:201-9
36. 36. Ellis, Kathryn A., *et al.* The Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging: methodology and baseline characteristics of 1112 individuals recruited for a longitudinal study of Alzheimer's disease. *International psychogeriatrics*, 2009, vol. 21, n.º 4, p. 672-687.
37. 37. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004 Sep;256(3):240-6. [doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x). PMID: 15324367

38. 38. Triana-Baltzer G, Moughadam S, Slemmon R, *et al.* Development and validation of a high-sensitivity assay for measuring p217+tau in plasma. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2021;13:e12204. [doi:10.1002/dad2.12204](https://doi.org/10.1002/dad2.12204). PMID: 34095436; PMCID: PMC8158165
39. 39. National Institute on Aging and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1997;18(4)(suppl):S1-S2.
40. 40. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, *et al.* The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD), II: standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1991;41(4):479-486. [doi:10.1212/WNL.41.4.479](https://doi.org/10.1212/WNL.41.4.479)
41. 41. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):239-259. [doi:10.1007/BF00308809](https://doi.org/10.1007/BF00308809)
42. 42. Schilsky RL, Doroshow JH, Leblanc M, Conley BA. Development and use of integral assays in clinical trials. *Clin Cancer Res*. 2012 Mar 15;18(6):1540-6. [doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2202](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2202). PMID: 22422406; PMCID: PMC3307146.
43. 43. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, *et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270-79.
44. 44. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, *et al.* National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol* 2012; 123: 1-11.
45. 45. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bonsel GJ, Prins MH, van der Meulen JH, Bossuyt PM. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA*. 1999 Sep 15;282(11):1061-6. [doi:10.1001/jama.282.11.1061](https://doi.org/10.1001/jama.282.11.1061). Erratum in: *JAMA* 2000 Apr 19;283(15):1963. PMID: 10493205.
46. 46. Grandal Leiros, B., Pérez Méndez, L. I., Zelaya Huerta, M. V., Moreno Eguinoa, L., García-Bragado, F., and Tuñón *et al.* (2018). Prevalence and concordance between the clinical and the post-mortem diagnosis of dementia in a psychogeriatric clinic. *Neurología (English Edition)* 33, 13-17. [doi:10.1016/j.nrleng.2016.04.004](https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2016.04.004)

47. Richards M, Brayne C: What do we mean by Alzheimer's disease? *BMJ*. 2010, 341: c4670-10.1136/bmj.c4670.
48. Palmqvist S, Schöll M, Strandberg O, Mattsson N, Stomrud E, Zetterberg H, *et al*. Earliest accumulation of β -amyloid occurs within the default-mode network and concurrently affects brain connectivity. *Nat Commun*. 2017;8:1214
49. Hansson, O.; Edelmayer, R.M.; Boxer, A.L.; Carrillo, M.C.; Mielke, M.M.; Rabinovici, G.D.; Salloway, S.; Sperling, R.; Zetterberg, H.; Teunissen, C.E. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2022, 18, 2669-2686.
50. Andreasson U, Perret-Liaudet A, van Waalwijk van Doorn LJ, *et al*. A practical guide to immunoassay method validation. *FrontNeurol*. 2015;6:179. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00179>
51. Kim, S. & Huang, Y. Combining biomarkers for classification with covariate adjustment. *Stat. Med.* 36, 2347-2362 (2017).
52. Wittenberg R, Knapp M, Karagiannidou M, Dickson J, Schott J. Economic impacts of introducing diagnostics for mild cognitive impairment Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2019 Aug 16;5:382-387. doi: [10.1016/j.trci.2019.06.001](https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.06.001). PMID: 31463360; PMCID: PMC6709060
53. Grupo de Trabajo del Informe de ETS sobre el rendimiento diagnóstico de los Biomarcadores en LCR para la EA. Efectividad y coste-efectividad de la determinación de las proteínas abeta-42, tau total y tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo como biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2012. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
54. Mattke S, Cho SK, Bittner T, Hlávka J, Hanson M. Blood-based biomarkers for Alzheimer's pathology and the diagnostic process for a disease-modifying treatment: projecting the impact on the cost and wait times. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2020;12(1):e12081. doi:[10.1002/dad2.12081](https://doi.org/10.1002/dad2.12081)
55. Arias, J. J., K. A. Phillips, and J. Karlawish. 2021. Developing an economic and policy research agenda for blood biomarkers of neurodegenerative diseases. *Journal of the American Medical Association: Health Forum* 2 (7):e211428. doi: <https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2021.1428>.

8. Anexos

ANEXO 1. Estrategia de búsqueda

Ovid MEDLINE(R) (fecha de realización. De 1946 al 1 de septiembre de 2022)

N.º	Pregunta	Resultados
1	Alzheimer Disease/	112.436
2	Dementia/	59.289
3	Cognitive Dysfunction/	31.842
4	Alzheimer.ti,ab,kw.	30.528
5	dementia.ti,ab,kw.	131.220
6	(mild adj1 cognitive adj1 impairment).ti,ab,kw.	21.425
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	247.964
8	tau Proteins/	17.709
9	(mild adj1 cognitive adj1 impairment).ti,ab,kw.	21.425
10	tau Proteins/	17.709
11	p-tau.ti,ab,kw.	2.202
12	(p adj1 tau).ti,ab,kw.	2.581
13	ptau.ti,ab,kw.	561
14	(phosphorylated adj2 tau).ti,ab,kw.	3.992
15	(phospho adj2 tau).ti,ab,kw.	890
16	phospho-tau.ti,ab,kw.	837
17	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	20.503
18	Plasma/	24.469
19	Serum/	11.297
20	Blood/	53.783
21	plasma.ti,ab,kw.	961.414
22	Serum.ti,ab,kw.	1.127.846
23	Blood.ti,ab,kw.	2.049.448
24	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	3.600.097
25	7 and 17 and 24	1.593

EMBASE (fecha de realización: 1 de septiembre de 2022)

N.º	Pregunta	Resultados
1	«alzheimer disease»	238.127
2	«dementia»	266.881
3	cognitive AND dysfunction	83.276
4	alzheimer:ti,ab,kw	241.874
5	dementia:ti,ab,kw	195.674
6	(mild NEAR/1 cognitive NEAR/1 impairment):ti,ab,kw	34.755
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	508.526
8	«tau protein»	36.281
9	(mild NEAR/1 cognitive NEAR/1 impairment):ti,ab,kw	34.822
10	«p tau»:ti,ab,kw	3.769
11	(p NEAR/1 tau):ti,ab,kw	4.284
12	ptau:ti,ab,kw	4.812
13	(phosphorylated NEAR/2 tau):ti,ab,kw	5.876
14	(phospho NEAR/2 tau):ti,ab,kw	1.609
15	«phospho tau»:ti,ab,kw	1.501
16	#8 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	39.412
17	«plasma»	1.456.516
18	«serum»	1.736.679
19	«blood»	6.072.665
20	plasma:ti,ab,kw	1.290.092
21	serum:ti,ab,kw	1.628.970
22	blood:ti,ab,kw	3.130.157
23	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	7.337.198
24	#7 AND #16 AND #23	5.954
25	diagnos*:ti,ab,kw	4.432.902
26	accuracy:ti,ab,kw	655.372
27	sensitiv*:ti,ab,kw	2.062.284
28	specificit*:ti,ab,kw	743.911
29	(predictive NEAR/1 value\$):ti,ab,kw	193.812
30	(likelihood NEAR/1 ratio\$):ti,ab,kw	25.556
31	roc:ti,ab,kw	127.841
32	(false NEAR/2 positiv\$):ti,ab,kw	76.599
33	(false NEAR/2 negativ\$):ti,ab,kw	46.620
34	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	6.832.369
35	#24 AND #34	2.105
36	#24 AND #34 AND [humans]/lim AND [english]/lim	1.880

Cochrane library (Fecha realización de la búsqueda: 1 de septiembre de 2022)

N.º	Pregunta	Resultados
1	MeSH descriptor: [Alzheimer Disease] explode all trees	3.795
2	MeSH descriptor: [Dementia] explode all trees	6.757
3	MeSH descriptor: [Cognitive Dysfunction] explode all trees	2.310
4	Alzheimer:ti,ab,kw	12.572
5	dementia:ti,ab,kw	15.104
6	(mild NEAR/1 cognitive NEAR/1 impairment):ti,ab,kw	3.726
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	25.109
8	MeSH descriptor: [tau Proteins] explode all trees	94
9	(mild NEAR/1 cognitive NEAR/1 impairment):ti,ab,kw	3.726
10	MeSH descriptor: [tau Proteins] explode all trees	94
11	(p-tau):ti,ab,kw	143
12	(p NEAR/1 tau):ti,ab,kw	207
13	ptau:ti,ab,kw	143
14	(phosphorylated NEAR/2 tau):ti,ab,kw	122
15	(phospho NEAR/2 tau):ti,ab,kw	51
16	(phospho-tau):ti,ab,kw	48
17	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	384
18	MeSH descriptor: [Plasma] explode all trees	1.282
19	MeSH descriptor: [Serum] explode all trees	902
20	MeSH descriptor: [Blood] explode all trees	16.721
21	plasma:ti,ab,kw	107.816
22	Serum:ti,ab,kw	113.642
23	Blood:ti,ab,kw	400.801
24	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	472.788
25	#7 AND #17 AND #24 with Cochrane Library publication date Between Jan 2000 and Sept 2022	136

ANEXO 2. Referencias de estudios excluidos

	Estudio	Motivo de exclusión
1	Thijssen, Elisabeth H., <i>et al.</i> «Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration.» <i>Nature medicine</i> 26.3 (2020): 387-397.	<p>El grupo de participantes sanos descrito por los autores no se incluye finalmente entre los grupos de participantes que, clasificados según su diagnóstico, se comparan entre sí en los análisis y variables de desenlace de interés.</p> <p>La categorización de los participantes según el resultado de una prueba de imagen PET no constituye un diagnóstico nosológico.</p>
2	Lantero Rodriguez, Juan, <i>et al.</i> «Plasma p-tau181 accurately predicts Alzheimer's disease pathology at least 8 years prior to post-mortem and improves the clinical characterisation of cognitive decline.» <i>Acta neuropathologica</i> 140.3 (2020): 267-278.	<p>El grupo de participantes descrito como EA confirmada mediante anatomía patológica está compuesto por participantes con EA sin otra patología concomitante (n=25) y participantes con EA y otra patología concomitante (EA y angiopatía cerebral amiloidea, n=21; EA y patología de cuerpos de Lewy, n=10; EA y patología TDP43, n=15).</p> <p>Los autores indican que en el primer análisis (tiempo de análisis 1: 8 años pre-mortem), el grupo con EA confirmada mediante anatomía patológica constaba de 67 individuos (sin desagregar por presencia de patología concomitante o no).</p> <p>Para calcular los valores AUC se compararon en el tiempo de análisis 1 participantes con EA confirmada mediante anatomía patológica (sin desagregar por presencia de patología concomitante o no) con participantes con otra patología no-EA confirmada por anatomía patológica (este grupo incluía participantes con tautopatías 4R, angiopatía cerebral amiloidea, degeneración lobar frontotemporal, demencia de cuerpos de Lewy, demencia vascular; en total n=33), se compararon también a los participantes con EA confirmada por anatomía patológica con participantes sanos (controles; n=11) y finalmente se compararon también a los participantes con EA confirmada por anatomía patológica con los participantes con EA-mixta (por ejemplo, pacientes con patología adicional como enfermedad por cuerpos de Lewy y/o patología TDP43; n=41). Se compararon, entonces, el grupo de participantes con EA confirmada por anatomía patológica (que incluía participantes con EA sin patología concomitante y participantes con EA y patologías concomitantes) con una parte de este mismo grupo, aquella formada por el subgrupo de participantes que incluía solamente a pacientes con EA y patologías concomitantes. Esta circunstancia explica el bajo valor AUC (de un 57,3%) para esa comparación, fruto de comparar el total de un grupo con una parte de sus propios elementos.</p>

	Estudio	Motivo de exclusión
3	Janelidze, Shorena, <i>et al.</i> «Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia.» <i>Nature medicine</i> 26.3 (2020): 379-386.	<p>Las denominadas cohortes 1 y 2 se extrajeron del estudio sueco BIOFINDER. La denominada cohorte 3 (con casos confirmados por anatomía patológica de EA y de enfermedades neurodegenerativas no-EA) procedía de un estudio en Arizona (EUA) sobre enfermedades neurodegenerativas. En la denominada cohorte 1 se compararon participantes con EA con participantes con enfermedad neurodegenerativa no-EA, sin incluir en las comparaciones a sujetos del grupo control (cognitivamente sanos). Los valores AUC proporcionados se referían a los participantes de la cohorte 1 clasificados según el resultado de una prueba de imagen PET-Aβ (normal vs. patológico) o bien clasificados entre participantes con EA o con otra enfermedad neurodegenerativa no EA.</p> <p>La categorización de los participantes según el resultado de una prueba de imagen PET no constituye un diagnóstico nosológico.</p> <p>El grupo de participantes sanos descrito por los autores no se incluye finalmente entre los grupos de participantes que, clasificados según su diagnóstico, se comparan entre sí.</p>
4	Shen, Xue-Ning, <i>et al.</i> «Plasma phosphorylated-tau181 as a predictive biomarker for Alzheimer's amyloid, tau and FDG PET status.» <i>Translational psychiatry</i> 11.1 (2021): 1-10.	Se compararon a los participantes (extraídos del estudio ADNI) según su resultado en diversas pruebas de imagen PET (PET- A β ; PET-tau; PET-FDG) y no según un diagnóstico. La categorización de los participantes según el resultado de una prueba de imagen PET no constituye un diagnóstico nosológico.
5	Grothe, Michel J., <i>et al.</i> «Associations of fully automated CSF and novel plasma biomarkers with Alzheimer disease neuropathology at autopsy.» <i>Neurology</i> 97.12 (2021): e1229-e1242.	<p>Entre los participantes en el estudio, se estudiaron sujetos extraídos del estudio ADNI con muestra de plasma disponible y un diagnóstico de EA según anatomía patológica (n=14) y sujetos cognitivamente normales (CN), no extraídos del estudio ADNI, y con resultado negativo en una prueba PET- Aβ (n=146; CN-Aβ-; sin resultado de anatomía patológica). En la muestra extraída del estudio ADNI con muestra de plasma disponible había 4 participantes CN (cognitivamente normales) y 18 participantes con demencia por EA. Los autores transformaron los valores de la escala ADNC (Alzheimer's Disease neuropathologic change) en una puntuación que les permitió clasificar a los participantes en demencia por EA confirmada por anatomía patológica y demencia no-EA confirmada por anatomía patológica. Finalmente, se compararon 14 participantes extraídos del estudio ADNI con muestra de plasma y demencia por EA confirmada por anatomía patológica vs. 146 participantes CN no extraídos del estudio ADNI y resultado negativo en una prueba PET- Aβ (CN-Aβ-) con muestra de plasma disponible. La comparación del biomarcador en plasma se produce entre dos grupos de sujetos clasificados de acuerdo a dos criterios diagnósticos diferentes y procedentes de poblaciones distintas. Por otro lado, se compararon participantes extraídos del estudio ADNI con muestra de plasma y demencia por EA confirmada por anatomía patológica (n=14) vs. participantes extraídos del estudio ADNI con muestra de plasma y demencia no-EA confirmada por anatomía patológica (n=4).</p>

	Estudio	Motivo de exclusión
6	Brickman AM, Manly JJ, Honig LS, <i>et al.</i> Plasma p-tau181, p-tau217, and other blood-based Alzheimer's disease biomarkers in a multi-ethnic, community study. <i>Alzheimers Dement.</i> 2021;17(8):1353-1364. doi:10.1002/alz.12301	No se indican los grupos de participantes que se van a comparar según su diagnóstico, sino que se señala su grupo étnico. Las comparaciones descritas, tanto mediante curvas ROC como en tablas, no permiten distinguir los grupos que se comparan entre sí, indicándose que se trata bien de toda la muestra o bien el grupo étnico, pero no el diagnóstico de los sujetos, sin diferenciar el diagnóstico de enfermedad o si eran sujetos del grupo control sanos.
7	Morrison, Madeline S., <i>et al.</i> «Antemortem plasma phosphorylated tau (181) predicts Alzheimer's disease neuropathology and regional tau at autopsy.» <i>Brain</i> (2022).	Se examinaba la capacidad de la concentración ante-mortem del biomarcador en plasma para diferenciar entre sujetos con y sin EA confirmada por anatomía patológica. Los dos grupos de comparación estudiados por los autores son internamente muy heterogéneos y presentan solapamiento entre diferentes diagnósticos clínicos y anatomopatológicos. No se describe un grupo de participantes como controles sanos. En el grupo de participantes clasificados por los autores como no-EA confirmada por anatomía patológica (n=41) se combinaron donantes de cerebro sin cambios neuropatológicos de EA y donantes con cambios neuropatológicos de EA de bajo grado. El grupo de participantes con EA confirmada por anatomía patológica (n=62) incluía donantes con probabilidad intermedia o alta de EA. El grupo de no-EA diagnosticada por anatomía patológica presentaba al diagnóstico en el momento de la muerte los siguientes diagnósticos clínicos: cognitivamente normal (n=10), DCL/no-DCL cognitivamente comprometido (n=13), demencia (n=18). El grupo con EA diagnosticada por anatomía patológica presentaba en el momento de la muerte los siguientes diagnósticos clínicos: cognitivamente normal (n=0), DCL/no DCL cognitivamente comprometido (n=7), demencia (n=55). Se señala que, según los criterios NIA-Reagan de 1997, se consideró que los sujetos con placas neuríticas escasas (puntuación CERAD: ninguna, escasas, moderadas, frecuentes) y estadios de Braak 5 / 6 se diagnosticarían como EA según la anatomía patológica. En la tabla que detalla las características neuropatológicas de los participantes se observa que en el grupo con diagnóstico anatomopatológico de EA (n=62) se incluyeron individuos con estadios de Braak 3 / 4 (n=8) y estadios 5 / 6 (n=54) y en cuanto a la puntuación CERAD se indicó ninguna (n=0), escasas (n=6), moderadas (n=23) y frecuentes (n=33). El grupo de no-EA diagnosticada por anatomía patológica (n=41) incluía participantes con estadio de Braak 0 (n=4), estadios 1 / 2 (n=15) y estadios 3 / 4 (n=22) y en cuanto a la puntuación CERAD ninguna placa (n=23), escasas (n=14), moderadas (n=4) y frecuentes (n=0). Asimismo, ambos grupos incluyeron participantes que presentaban otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de cuerpos de Lewy, degeneración frontotemporal lobar y angiopatía cerebral amiloidea. En el grupo con diagnóstico anatomopatológico de EA se incluyeron también dos sujetos con encefalopatía traumática crónica.

	Estudio	Motivo de exclusión
8	<p>Janelidze, Shorena, <i>et al.</i> «Detecting amyloid positivity in early Alzheimer's disease using combinations of plasma Aβ42/Aβ40 and p-tau.» <i>Alzheimer's & Dementia</i> 18.2 (2022): 283-293.</p>	<p>Se midieron las concentraciones en plasma de diferentes biomarcadores (Aβ 42/Aβ 40, p-tau217 y NfL) en dos grupos independientes de participantes, una de sujetos cognitivamente sanos (CN; n=591) y otra de sujetos con DCL (n=304), procedentes de los estudios suecos BIOFINDER-1 y BIOFINDER-2, proporcionando cada estudio BIOFINDER tanto sujetos CN como con DCL. Las muestras procedentes de BIOFINDER-1 y BIOFINDER-2 se analizaron, para cada biomarcador, con técnicas distintas entre sí.</p> <p>Se analizó primeramente la exactitud de los biomarcadores de forma individual y después se evaluaron diferentes combinaciones entre los mismos con el objetivo de detectar, en el seno de cada grupo participantes (bien entre los sujetos CN o bien entre los sujetos con DCL, separadamente y no entre sí), lo que denominaron «estado Aβ» (definido bien mediante un análisis en LCR del biomarcador Aβ42/Aβ40 en la cohorte del estudio BIOFINDER-1 o bien mediante una prueba PET- Aβ en la cohorte BIOFINDER-2), de forma que en cada grupo de sujetos CN o con DCL se establecieron nuevos subgrupos según el estado de positividad o no al «estado Aβ». Se evaluó entonces la capacidad de los biomarcadores en plasma de ubicar correctamente a los sujetos en esos subgrupos según el «estado Aβ».</p> <p>La comparación no se realiza entre participantes CN vs. participantes con DCL, sino que dentro de cada subgrupo de participantes se evalúa la asociación de cada biomarcador de interés con la prueba que clasifica a los sujetos en un «estado Aβ».</p> <p>La categorización en los participantes de un denominado «estado Aβ» según el resultado de una analítica en LCR o de una prueba de imagen PET no constituye un diagnóstico nosológico.</p>
9	<p>Gerards, Michelle, <i>et al.</i> «Alzheimer's Disease Plasma Biomarkers Distinguish Clinical Diagnostic Groups in Memory Clinic Patients.» <i>Dementia and Geriatric Cognitive Disorders</i> 51.2 (2022): 182-192.</p>	<p>Se examinaron las muestras de plasma de 144 participantes, entre los que se incluían sujetos con demencia tipo Alzheimer (DTA; n=54), sujetos con DCL (n=57) y sujetos con deterioro cognitivo subjetivo (DCS; n=33). Se compararon los sujetos con DCS vs. los sujetos con DCL y DTA, los sujetos con DCS vs. sujetos con DCL, los sujetos con DCS vs. los sujetos con DTA y finalmente los sujetos con DCL vs. los sujetos con DTA. Los autores señalaron que no se incluyó entre los participantes un grupo de controles sanos pues se restringió la muestra únicamente a pacientes que acudían a una consulta de problemas de memoria. Se indica igualmente que no se recomendaba tomar muestras de LCR en el caso del DCS más allá de estudios de investigación debido al significado incierto del pronóstico del DCS. En este estudio se tomó muestras de LCR únicamente a dos sujetos con DCS que así lo solicitaron. Los autores señalaron que la definición de los grupos diagnósticos para clasificar a los sujetos se basó únicamente en criterios clínicos.</p>

	Estudio	Motivo de exclusión
10	Smirnov, Denis S., <i>et al.</i> «Plasma biomarkers for Alzheimer's Disease in relation to neuropathology and cognitive change.» <i>Acta neuropathologica</i> 143.4 (2022): 487-503.	Se clasificó a los participantes según el resultado de la anatomía patológica en 6 grupos: bajo grado de lesiones anatomopatológicas (n=29), ADNC intermedio (n=19; Alzheimer's Disease neuropathological change), ADNC alto (n=124), otras lesiones anatomopatológicas (n=45), ADNC intermedio y otras lesiones anatomopatológicas (n=29), ADNC alto y otras lesiones anatomopatológicas (n=66). Asimismo, se asignó a los participantes un último diagnóstico clínico antes del fallecimiento, que pudo ser: normal, DCL, EA, demencia con cuerpos de Lewy/ demencia con enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal lobar y demencia vascular. Se obtuvieron curvas ROC tras la comparación de los participantes divididos en este caso en dos grupos según la anatomía patológica: grupo con bajo grado de lesiones anatomopatológicas vs. grupo con ADNC alto. El grupo con bajo grado de lesiones incluía en este caso a los sujetos con escala Braak 0-II y ausencia significativa de demencia con cuerpos de Lewy, lesiones vasculares mayores, LATE-NC (Limbic-predominant Agerelated TDP-43 Encephalopathy- neuropathologic change), esclerosis del hipocampo u otras enfermedades neurodegenerativas). El grupo con alto ADNC seguía los criterios NIA-Reagan. Se comparó la concentración del biomarcador en plasma del grupo de bajo grado de lesiones (n=29; extraído en la primera toma de muestra, en las condiciones basales) con la concentración del biomarcador en plasma del grupo con ADNC alto (n=124) pero tomado de su última extracción de sangre al objeto de lograr un mejor emparejamiento de las edades de extracción de la muestra en ambos grupos, pues los sujetos del grupo de bajo grado de lesiones anatomopatológicas eran más viejos en el momento de la primera extracción de sangre que los del grupo con alto ADNC. No se realizaron comparaciones con los otros grupos clasificatorios y tampoco se indicó una comparación frente a un grupo de participantes control sanos.
11	Ferreira, Pamela Cristina Lukasewicz, <i>et al.</i> «Performance of plasma amyloid, tau, and astrocyte biomarkers to identify cerebral AD pathophysiology.» <i>medRxiv</i> (2022).	Artículo en fase de «pre-print». Los participantes (N=225) procedían del estudio canadiense TRIAD (Translational Biomarkers of Aging and Dementia). Inicialmente se distribuyó a los sujetos en tres grupos según su diagnóstico: cognitivamente normales (CN; n= 138), DCL (n=53) y EA (n=34). Para las comparaciones se clasificó posteriormente a los participantes en dos grupos: cognitivamente comprometidos (sujetos con EA o con DCL) y cognitivamente normales. Las comparaciones se realizaron con intención predictiva del resultado de una prueba de imagen PET (PET- A β o PET-tau) dentro de cada uno de estos dos últimos grupos clasificatorios (cognitivamente comprometidos y cognitivamente normales) y no entre sí.

	Estudio	Motivo de exclusión
12	Pilotto, Andrea <i>et al.</i> «Differences Between Plasma and Cerebrospinal Fluid p-tau181 and p-tau231 in Early Alzheimer's Disease.» <i>Journal of Alzheimer's disease: JAD</i> vol. 87,3 (2022): 991-997.	Los participantes se seleccionaron de manera consecutiva entre los pacientes con DCL o demencia leve de una unidad de neurología a quienes además de proporcionarles un diagnóstico clínico se les extrajo una muestra de LCR para confirmar el diagnóstico inicial. Se indicó que se evaluó también una muestra de sujetos sanos como controles no neurológicos (n=26; no se indicaron explícitamente sus criterios de selección ni el método de muestreo). Se señaló que los participantes (N=91) se clasificaron en 4 grupos: controles sanos (n=26), enfermedades degenerativas no-EA (n=22), DCL-EA (deterioro cognitivo leve debido a EA; n=22) y EA con demencia (n=21). Finalmente, tras la evaluación clínica y el resultado de los biomarcadores evaluados en LCR se dividió a los participantes en dos grupos: sujetos con EA (n=43; 22 con DCL y 21 con EA con demencia) y sujetos con otras enfermedades neurodegenerativas (n=21; 15 con demencia con cuerpos de Lewy y 6 con demencia frontotemporal). En el grupo de comparación con EA se agregaron tanto sujetos con EA con demencia como sujetos con DCL. Se realizó una comparación para discriminar a sujetos con EA de sujetos no-EA. No se realizó ninguna comparación que incluyera a sujetos del grupo control.
13	Thomas, Alan J., <i>et al.</i> «A Longitudinal Study of Plasma pTau181 in Mild Cognitive Impairment with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease.» <i>Movement Disorders</i> (2022).	Los participantes se reclutaron entre los pacientes con diagnóstico clínico de deterioro cognitivo leve (DCL) procedentes de servicios sanitarios de atención a problemas de memoria, basándose en la posible presencia de síntomas característicos de demencia con cuerpos de Lewy (CL). Por otro lado, los participantes incluidos en el grupo de controles sanos se seleccionaron entre voluntarios de una plataforma de investigación sobre demencia y entre familiares o amigos de los pacientes. A una parte de los participantes se les realizó una gammagrafía cardíaca con 123 I-MIBG (metayodobencilguanidina) junto con una tomografía computarizada por emisión de fotón único dopaminérgica 123I-N-fluoropropil-2β-carbometoxi-3β-(4-yodofenil), utilizados para diagnosticar casos de probable DCL-CL. Finalmente, los 146 participantes se distribuyeron en los siguientes grupos: controles sanos (n=24), DCL-EA (deterioro cognitivo leve debido a EA; n=44), probable DCL-CL (deterioro cognitivo leve debido a enfermedad con cuerpos de Lewy; n=56) y posible DCL-CL (n=22). Se representaron dos curvas ROC en las que se compararon por una parte a los controles vs. los sujetos con DCL-EA y por otra a los controles vs. los sujetos con probable DCL-CL. Se obtuvo un valor AUC, sin representar su curva ROC, al comparar a los sujetos con probable DCL-CL vs. los sujetos con DCL-EA. Los sujetos del grupo con posible DCL-CL no se emplearon en ninguna comparación. Los autores indicaron que la selección de los participantes en base a la presencia de síntomas característicos de la demencia con cuerpos de Lewy (para asegurar la presencia en la muestra de una alta proporción de casos de DCL-CL) podría hacer que los sujetos con DCL-EA no representaran adecuadamente a los pacientes con EA. Es posible que los sujetos con DCL-EA pudieran presentar una etiología diferente a la EA o a la demencia con CL, pasando desapercibida para los investigadores. Existe un no desdeñable riesgo de sesgo de clasificación que mezcle diversas etiologías (demencia de Cuerpos de Lewy, EA u otras casusas de demencia) como causa del DCL de los sujetos de este estudio.

ANEXO 3. Características de los estudios

Autor	Karikari 2020 (26)	Karikari 2020 (27)	Doré 2022 (28)	Palmqvist 2020 (29)	Thijssen 2021 (30)
Título	Blood Phosphorylated tau 181 as a Biomarker for Alzheimer's Disease: a Diagnostic Performance and Prediction Modelling Study using Data from four Prospective Cohorts.	Diagnostic performance and prediction of clinical progression of plasma phospho-tau181 in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.	Plasma p217+tau versus NAV4694 amyloid and MK6240 tau PET across the Alzheimer's continuum.	Discriminative accuracy of plasma phospho-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders.	Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study.
País	Suecia, Canadá	Estados Unidos, Canadá	Australia	Estados Unidos, Suecia, Colombia	Estados Unidos, Canadá
Idioma	Inglés	Inglés	Inglés	Inglés	Inglés
Periodo de estudio	Mediciones del biomarcador entre mayo y diciembre de 2019.	Mediciones del biomarcador en abril de 2020. Acceso a la base de datos en junio de 2020.	No indicado	Cohorte Arizona (mayo 2007-enero 2019); BioFINDER-2 (abril 2017-septiembre 2019); Cohorte Colombia (diciembre 2013-febrero 2017).	Mediciones de los biomarcadores entre junio de 2008 y mayo de 2019.

Autor	Karikari 2020 (26)	Karikari 2020 (27)	Doré 2022 (28)	Palmqvist 2020 (29)	Thijssen 2021 (30)
Tipo de estudio	Diseño de casos y controles a partir de 4 cohortes: de descubrimiento; de validación (TRIAD y BIOFINDER-2); de atención primaria.	Diseño de casos y controles a partir de la cohorte ADNl (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative). De esta cohorte se extraen sujetos con diagnóstico clínico (casos de EA y DCL) y sujetos cognitivamente normales (controles), con PET- Aβ y que tengan muestras de sangre.	Diseño de casos y controles a partir de 2 cohortes prospectivas. AIBL: Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle study of aging. The Australian Dementia Network (ADNeT) trial screening program. De estas cohortes se extraen casos con EA y con DCL y controles cognitivamente normales.	Diseño de casos y controles a partir de datos de tres cohortes.	Diseño de casos y controles a partir de datos de dos cohortes: University of California San Francisco (UCSF) Memory and Aging Center, Advancing Research and Treatment for Frontotemporal Lobar Degeneration Consortium (ARTFL).
Objetivos	Diferenciar la enfermedad de Alzheimer del deterioro cognitivo leve y otras enfermedades neurodegenerativas; detectar anomalías en las exploraciones PET de tau o amiloide; y predecir futuro deterioro cognitivo y atrofia del hipocampo.	Desempeño diagnóstico de la p-tau181 en plasma en un estudio multicéntrico amplio para verificar los hallazgos de estudios unicéntricos sobre la p-tau181 en plasma. Comparación de la p-tau181 en plasma con otros biomarcadores en LCR y de imagen PET. P-tau181 como predictor de pronóstico y evolución clínica de la EA.	Evaluar el desempeño en el diagnóstico clínico del biomarcador p217+tau frente a pruebas de imagen PET Aβ y PET tau en participantes cognitivamente normales (CN), con deterioro cognitivo leve (DCL), con demencia de la EA (enfermedad de Alzheimer) y con demencia no EA.	Determinar la precisión diagnóstica de p-tau 2017 en plasma para enfermedad de Alzheimer.	Comparar en pacientes con un rango amplio de enfermedades neurodegenerativas (el espectro completo de síndromes de la EA, DCL, síndromes de la DLFT, otras demencias) la eficacia diagnóstica de las concentraciones en plasma de p-tau217 y p-tau181 .

Autor	Karikari 2020 (26)	Karikari 2020 (27)	Doré 2022 (28)	Palmqvist 2020 (29)	Thijssen 2021 (30)
Criterios inclusión	Cohorte de investigación: criterios clínicos no indicados; criterios analíticos (33,34); cohorte TRIAD: criterios de la NIA-AA (10); cohorte BIOFINDER: criterios DSM-V (7).	Cohorte ADNI. Los controles normales debían tener la misma edad que los demás participantes y no podían presentar ningún deterioro significativo de las funciones cognitivas o de las actividades de la vida diaria. Los participantes con DCL debían presentar una función cognitiva prácticamente intacta en lo que respecta a la cognición general y el rendimiento funcional, y no podían tener un diagnóstico de demencia. Los sujetos con EA presentaban una EA leve y debían cumplir los criterios del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association para EA probable (10,15,35).	En la cohorte AIBL (33), para la EA se siguieron los criterios NINCDS-ADRDA (10). En cuanto al DCL se siguieron los criterios de Petersen (14) y de Winblad (37). Los participantes sanos eran voluntarios. En el estudio de Doré <i>et al.</i> , se considera caso de EA si tiene un diagnóstico clínico y una prueba de imagen PET Aβ positiva, EA Aβ+.	Cohorte Arizona. Sujetos participantes en el Brain and Body Donation Program del Instituto de investigación Banner Sun Health. Cohorte BioFINDER-2. según DSM-V (7). Cohorte Colombia. No indicados.	Los criterios diagnósticos empleados en las dos cohortes de procedencia (UCSF Memory and Aging Center y el consorcio ARTFL) fueron clínicos: los de McKhann <i>et al.</i> (9) para los síndromes de la EA y los de Albert <i>et al.</i> (43) para el DCL. En los participantes con DLFT se utilizaron criterios clínicos estándar establecidos.

Autor	Karikari 2020 (26)	Karikari 2020 (27)	Doré 2022 (28)	Palmqvist 2020 (29)	Thijssen 2021 (30)
Criterios exclusión	No indicados	Únicamente se indicaron los referentes a medicaciones permitidas o no.	Consumo excesivo de alcohol, traumatismo craneal previo grave, depresión clínica (según las escalas HADS y GDS), retirada del consentimiento, antecedentes de ictus, no hablar inglés.	Cohorte Arizona: no disponibles. BioFINDER-2: otras enfermedades que dificulten la participación en el estudio. Alcoholismo o abuso de sustancias. Que rechacen punción lumbar, resonancia magnética o PET. Cohorte Colombia: otras enfermedades que dificulten la participación en el estudio. Alcoholismo o abuso de sustancias.	No indicados
Tiempo de seguimiento	No indicado	Hasta 96 meses. Puesto que la mayoría de muestras de p-tau en plasma oscilaron entre los 0 y 48 meses, únicamente se valoraron esos datos en el análisis longitudinal.	No indicado	No indicado	No indicado
Número de participantes	1.131 participantes en total. Cohorte de investigación: 37. Cohorte TRIAD: 226 participantes, Cohorte BIOFINDER-2: 763 participantes. Cohorte procedente de atención primaria: 105 sujetos .	En la situación basal, 400 participantes se clasificaron como CN (cognitivamente normales), 558 con DCL (deterioro cognitivo leve) y 219 con demencia de la EA. Aβ- CN (n= 268).	Tamaño muestral total: 397. CN, n = 223; DCL, n = 91; participantes con demencia, n = 83; participantes con EA (AD Aβ+), n=68.	1402 participantes. Cohorte Arizona, n=81; BioFINDER-2, n=699; Cohorte Colombia, n=622.	Tamaño muestral total: 593 participantes, 443 procedentes del UCSF Memory and Aging Center y 150 individuos del ARTFL Consortium.

Autor	Karikari 2020 (26)	Karikari 2020 (27)	Doré 2022 (28)	Palmqvist 2020 (29)	Thijssen 2021 (30)
Pérdidas en el seguimiento	No indicadas	Se señala que hubo una alta tasa de pérdidas en el grupo con EA, pero no se indica el número. Del resto de grupos no se indican datos al respecto.	No indicadas	No indicadas	No indicadas

Autor	Karikari 2020 (26)	Karikari 2020 (27)	Doré 2022 (28)	Palmqvist 2020 (29)	Thijssen 2021 (30)
Características	<p>Cohorte de investigación: 19 con EA (edad media 74,4 años) y 18 controles apareados por edad. TRIAD: 226 participantes; 27 sanos jóvenes (22,7 años edad media), 113 ancianos CN (69,2 años de edad media), 45 con DCL (72,6 años edad media), 33 con EA (64,6 años edad media) y 8 con demencia frontotemporal (59,3 años edad media). BIOFINDER-2: 763. 337 ancianos CN (63,1 años edad media), 191 con DCL (edad media 70,6 años), 126 con EA (edad media 74 años), 18 con demencia fronto-temporal o afasia progresiva primaria (edad media 67,4 años), 36 con enfermedad de Parkinson o atrofia multisistémica (con 68,7 años edad media), 12 con demencia vascular (74,8 años edad media) y 21 con parálisis supranuclear progresiva o síndrome córtico-basal (69 años edad media). Cohorte de atención primaria: 105 diagnóstico clínico presuntivo (CN, DCL, EA).</p>	<p>La edad media fue de 74,1 años (DE = 7,6), siendo los participantes con DCL más jóvenes que los de CN y EA. Los participantes con EA presentaron peores resultados en las puntuaciones cognitivas, mayor carga de patologías Aβ y tau (evidenciado tanto por los biomarcadores en LCR y de imagen), reducción del metabolismo cerebral (según FDG PET, Tomografía por Emisión de Positrones con Fluorodesoxiglucosa), y mayor atrofia cerebral en comparación con los participantes CN y con DCL. Un total de 414 (41,4%) eran Aβ+. Al estratificar por síndrome clínico, 68 (20%) de los pacientes CN, 209 (43%) con DCL y 137 (77%) de los individuos con demencia AD eran Aβ+. CN Aβ- (n= 268); mujeres: 131 (48.9%) CN Aβ+ (n= 68); mujeres: 43 (63.2%) DCL Aβ- (n= 277); mujeres: 125 (45.1%) DCL Aβ+ (n= 209); mujeres: 87 (41.6%) EA Aβ- (n= 41); mujeres: 9 (22.0%) EA Aβ+ (n= 137); mujeres: 66 (47.8%)</p>	<p>CN: 56%, con una edad media de 75,2. El 45,3% varones (101). DCL: el 22% de todos los participantes, con una edad media de 73,6 años. El 56% varones (51). Con demencia: el 21% del total, con una edad media de 70,7 años. El 59% varones (45). De los participantes con demencia, el 82% era Aβ+. Globalmente, 170 participantes (43%) eran PET Aβ+ y 143 participantes (36%) presentaron un PET tau elevado en la región meta-temporal. Los participantes con demencia eran unos 4 años más jóvenes que los participantes de los grupos CN y DCL.</p>	<p>Cohorte Arizona Grupo Alzheimer (n= 34): 18 participantes (22%) presentaban probabilidad intermedia y 16 (20%) alta probabilidad de tener enfermedad de Alzheimer. 27 presentaba demencia. Grupo no Alzheimer (n= 47). BioFINDER-2 Controles (n= 301). DCL (n=178). Enfermedad de Alzheimer con demencia (n=121). Otras enfermedades neurodegenerativas (n=99). Cohorte Colombia 365 pacientes tenían la mutación PSEN1. 257 controles pareados por sexo y edad sin la mutación PSEN1.</p>	<p>La edad media de los participantes fue 66 años (rango entre los 18 y los 99). 294 (50%) eran mujeres. Controles cognitivamente sanos: 118 (edad media: 61 años). Síndrome de la EA (n=75), 58 individuos con demencia por EA (edad media de 65 años), 15 afasia progresiva primaria variante logopélica (edad media de 63 años) y 2 atrofia cortical posterior (edad media de 58 años). 99 pacientes con DCL (edad media de 66 años). 274 participantes con DLFT: 79 con síndrome corticobasal, 74 con parálisis supranuclear progresiva, 62 con demencia frontotemporal variante conductual, 32 con afasia progresiva primaria no fluente, y 27 con afasia progresiva primaria variante semántica. Otras enfermedades: 14 con demencia por cuerpos de Lewy y 13 con síndrome de encefalopatía traumática. Datos de autopsia: 83 participantes de la cohorte del UCSF Memory and Aging Center. 15 con EA, 52 DLFT-tau y 16 DLFT-TDP.</p>

Autor	Karikari 2020 (26)	Karikari 2020 (27)	Doré 2022 (28)	Palmqvist 2020 (29)	Thijssen 2021 (30)
Intervención	Medición de p-tau181 mediante una plataforma Simoa HD-1 (Quanterix, Billerica, MA, EUA). Diseño « <i>in-house</i> ».	Medición de la concentración plasmática de p-tau181 mediante una plataforma Simoa HD-X instruments (Quanterix, Billerica, MA, EUA). Diseño « <i>in-house</i> ».	Medición de la concentración plasmática de p217+tau mediante la técnica Single Molecular Array (Simoa) en la plataforma HD-X.	Medición en plasma de p-tau217 mediante una plataforma MSD (Meso Scale Discovery). Prueba en fase de investigación (« <i>research grade assay</i> »).	Medición de las concentraciones en plasma de p-tau217 y p-tau181 mediante una plataforma Meso Scale Discovery. El ensayo con la p-tau181 se basaba en una técnica previa empleada con la p-tau217.
Comparador	En la cohorte de investigación no se indican criterios clínicos; se especifican para el diagnóstico de EA criterios analíticos de la concentración en LCR de los biomarcadores beta-amiloide 1-42, p-tau181 y tau-total (30,31). Los participantes de las cohortes TRIAD y BIOFINDER-2 se clasificaron finalmente según diagnóstico clínico y al resultado de la prueba PET-Aβ.	Clasificación según diagnóstico clínico de acuerdo a los criterios del estudio ADNI y posterior estratificación según la carga Aβ evaluada con un equipo [18F]florbetapir Aβ PET.	Clasificación según diagnóstico clínico de acuerdo a los criterios del estudio AIBL y PET Aβ 18F-NAV4694 y PET tau 18F-MK6240.	Autopsias (estudio anatomopatológico, Cohorte Arizona; criterios NIA-RI); BIOFINDER-2: participantes con EA diagnosticados según los criterios de la DSM-V edición (7) y con positividad al biomarcador beta-amiloide según el índice Aβ42/Aβ40 obtenido de muestras en LCR.	Clasificación según diagnóstico clínico: los criterios de McKhann <i>et al.</i> (9) para los síndromes de la EA y los de Albert <i>et al.</i> [POR FIJAR] para el DCCL. En los participantes con DLFT se utilizaron criterios clínicos estándar establecidos. En 83 pacientes de la cohorte UCSF-Memory and Aging Center se realizaron autopsias, que para la EA siguieron los criterios de Montine <i>et al.</i> [Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, <i>et al.</i> National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. <i>Acta Neuropathol</i> 2012; 123: 1-11].

Autor	Karikari 2020 (26)	Karikari 2020 (27)	Doré 2022 (28)	Palmqvist 2020 (29)	Thijssen 2021 (30)
Medida de resultado	<p>Cohorte de investigación: curvas ROC para las concentraciones de p-tau181 en plasma y en suero para la comparación entre sujetos con EA y sujetos CN, indicándose un valor AUC de 90,96% en el caso de la concentración en plasma, y un valor AUC de 95,91% para la concentración en suero. Cohorte TRIAD: valor AUC de la comparación entre participantes con EA y participantes CN jóvenes (entre 20 y 30 años) de 99,4%; valores AUC de los sujetos encuadrados en los grupos de adultos ancianos (>60 años) CN con un biomarcador Aβ+ (CN-AB-; AUC=98,24) y CN-Aβ+ (AUC=93,94%). Cohorte BIOFINDER-2: valor AUC de 90,21% en el caso de la comparación entre los participantes con EA y los sujetos adultos ancianos CN con un biomarcador Aβ- (CN-Aβ-). Cohorte de participantes procedentes de atención primaria: no se pudo extraer información al tener como objetivo evaluar la factibilidad de introducir esta prueba como cribado.</p>	<p>Mediante curvas ROC se compararon los participantes con demencia EA-Aβ+ frente a los participantes CN-Aβ- (AUC = 85,3%; IC 95%: 81,4–89,2%) y frente a los participantes con DCL-Aβ- (AUC = 83,8%; IC 95%: 79,8–87,7%).</p>	<p>Mediante curvas ROC se calculan los valores AUC. Al comparar el grupo con EA (diagnóstico clínico de EA y una prueba de imagen PET Aβ positiva, EA Aβ+) frente al grupo CN Aβ-, se obtuvo un AUC de 0,94 (IC 95%: 0,9 - 0,97). Al comparar el grupo EA Aβ+ frente al grupo CN con prueba PETAβ+, CN Aβ+, se obtuvo un valor AUC de 0,67 (IC 95%: 0,57 - 0,77). Al comparar el grupo EA Aβ+ frente al grupo CN global sin diferenciar por resultado PET Aβ, se obtuvo un valor AUC de 0,88 (IC 95%: 0,84 - 0,92).</p>	<p>Valor AUC con su IC al 95% para la comparación entre sujetos de la cohorte BIOFINDER-2 con EA (n=121) y los sujetos CN y negativos a la beta-amiloide del grupo control (n=224; CN-Aβ-), 0,98 (IC 95%: 0,97-0,99). Valor AUC para la comparación entre sujetos con EA y los sujetos con DCL y negativos a la beta-amiloide (n=86; DCL- Aβ-), 0,97 (IC 95%: 0,96-0,99).</p>	<p>Curvas ROC y valores AUC con sus IC al 95% para las comparaciones entre los participantes con EA diagnosticada según criterios clínicos (n=75) frente a los participantes cognitivamente sanos del grupo control (n=118). En el caso de la p-tau217 se informó de un valor AUC de 0,98 (IC 95%: 0,95 – 1,00). Para la p-tau181 se obtuvo un valor AUC de 0,97 (IC 95%: 0,94 – 0,99).</p>

Autor	Karikari 2020 (26)	Karikari 2020 (27)	Doré 2022 (28)	Palmqvist 2020 (29)	Thijssen 2021 (30)
Conclusiones	El test p-tau181 ha presentado una elevada precisión diagnóstica. El test p-tau181 evaluado puede ser una primera prueba simple y práctica para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Este test en sangre tiene potencial para su incorporación a práctica clínica como prueba de detección rápida para descargar la enfermedad, así como para el manejo clínico de pacientes con demencia.	La p-tau181 plasmática demostró una elevada precisión diagnóstica para distinguir la demencia de la EA con marcador Aβ-PET positivo frente a sujetos con marcadores Aβ negativos y cognitivamente normales o con DCL .	Una concentración elevada en plasma de la proteína p217+tau se asocia con aumento de la Aβ y del tau a lo largo del espectro de la EA, y apoya un diagnóstico de EA en personas con DCL o demencia, mientras que una concentración baja de este biomarcador en personas CN supone una evidencia en contra de EA preclínica.	Entre los 1.402 participantes de las 3 cohortes, la p-tau217 en plasma discriminó a los pacientes con EA de los de otras enfermedades neurodegenerativas, con significativamente mayor precisión que otros biomarcadores ya establecidos en plasma o en RMN y con un desempeño no significativamente diferente de mediciones basadas en LCR o imágenes PET.	Tanto la p-tau217 como la p-tau181 tienen un excelente rendimiento diagnóstico para diferenciar pacientes con síndromes de la EA de otras enfermedades neurodegenerativas. Se observó alguna evidencia a favor de la p-tau217 comparada con la p-tau181 en el diagnóstico diferencial de los síndromes de la EA frente a los síndromes de la DLFT, como indicio de positividad en una prueba PET-amiloide y para correlaciones más fuertes con señales obtenidas en imágenes PET-tau. A la espera de replicar estas observaciones en cohortes independientes, diversas y de mayor edad, los biomarcadores en plasma p-tau217 y p-tau181 podrían ser herramientas útiles para identificar individuos con patología subyacente amiloide y tau de la EA.
Conflictos de interés	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

ANEXO 4. Evaluación de la calidad de los estudios seleccionados

Tablas resumen de resultados según criterios QUADAS-2

Estudio	Probabilidad de sesgos				Preocupación sobre la aplicabilidad de los resultados		
	Selección de los individuos	Prueba índice	Prueba Referencia	Flujo y tiempos	Selección de pacientes	Prueba índice	Prueba de Referencia
Karikari <i>et al.</i> , 2020 (26)	⊕ ¹	⊖	?	⊕	⊕	⊕	⊕
Karikari <i>et al.</i> , 2020 (27)	⊕ ¹	⊖	?	⊖	⊕	⊕	⊕
Doré <i>et al.</i> , 2022 (28)	⊕ ¹	⊖	?	⊕	⊕	⊕	⊕
Palmqvist <i>et al.</i> , 2020 (29)	⊕ ¹	⊖	?	⊖	⊕	⊕	⊕
Thijssen <i>et al.</i> , 2021 (30)	⊕ ¹	⊖	?	⊖	⊕	⊕	⊕

⊕ Low Risk ⊖ High Risk ? Unclear Risk

¹ Diseño casos y controles.

QUADAS-2	Karikari <i>et al.</i> , 2020 (26)	Karikari <i>et al.</i> , 2020 (27)	Doré <i>et al.</i> , 2022 (28)	Palmqvist <i>et al.</i> , 2020 (29)	Thijssen <i>et al.</i> , 2021 (30)
Dominio 1: Selección de pacientes					
<p>Riesgo de sesgo:</p> <p>¿Podría haber introducido sesgos la selección de pacientes?</p> <p>Para responder a esta pregunta se incluyen las siguientes preguntas orientativas:</p> <p>¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria?</p> <p>¿Se evitó un diseño de casos y controles?</p> <p>¿Se evitó en el estudio que hubiese exclusiones inapropiadas?</p> <p>Un estudio ideal debe incluir todos los pacientes consecutivos, o una muestra aleatoria de los pacientes con la sospecha de la enfermedad. Si un estudio excluye pacientes de forma inapropiada, proporcionará unos resultados que sobreestimarán la precisión.</p>	Diseño casos y controles.	Diseño casos y controles.	Diseño casos y controles.	Diseño casos y controles.	Diseño casos y controles.
<p>Aplicabilidad:</p> <p>¿Hay dudas de que los pacientes incluidos y el lugar no se ajusten a la pregunta de la revisión?</p> <p>Los pacientes pueden ser diferentes en cuanto a la condición inicial, las características demográficas etc.</p>					

QUADAS-2	Karikari <i>et al.</i> , 2020 (26)	Karikari <i>et al.</i> , 2020 (27)	Doré <i>et al.</i> , 2022 (28)	Palmqvist <i>et al.</i> , 2020 (29)	Thijssen <i>et al.</i> , 2021 (30)
Dominio 2: Prueba índice					
<p>Riesgo de sesgo:</p> <p>¿se puede haber producido algún sesgo al interpretar la prueba índice en el estudio?</p> <p>Para responder a esto se incluyen las siguientes preguntas orientativas:</p> <p>¿Se realizó la interpretación de la prueba en estudio sin conocer los resultados de la prueba de referencia?</p> <p>Si se utilizó un umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice, ¿fue especificado previamente?</p> <p>Este ítem es parecido al cegamiento de los estudios de intervención. El conocimiento de los resultados de la prueba de referencias puede influenciar la interpretación de los resultados de la prueba en estudio. También tiene importancia el orden de la realización de las pruebas. Si la prueba en estudio se hace y se interpreta antes de la de referencia entonces la persona no sabe los resultados de la prueba de referencia y se puede contestar como «sí».</p> <p>Si se utilizó un punto de corte, ¿éste se especificó previamente?</p> <p>Si se determina un punto de corte para obtener una sensibilidad y especificidad máxima, la prueba puede producir unos resultados muy optimistas de la eficacia de la prueba.</p>	<p>Con la información disponible no se puede asegurar que la interpretación de la prueba en estudio se realizara sin conocer los resultados de la prueba de referencia.</p> <p>No se especificó previamente el umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice (Discovery cohort).</p>	<p>Con la información disponible no se puede asegurar que la interpretación de la prueba en estudio se realizara sin conocer los resultados de la prueba de referencia.</p> <p>No se especificó previamente el umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice.</p>	<p>No se especificó previamente el umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice.</p>	<p>Con la información disponible no se puede asegurar que la interpretación de la prueba en estudio se realizara sin conocer los resultados de la prueba de referencia.</p> <p>Mientras que el análisis anatomopatológico se hizo sin conocer los resultados del diagnóstico clínico, no se menciona nada al respecto de los tests en sangre y otras pruebas (material suplementario).</p> <p>No se especificó previamente el umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice.</p>	<p>Se indicó que la interpretación de las analíticas se realizó con cegamiento respecto a los datos clínicos de los participantes.</p> <p>No se indica que las mediciones de los biomarcadores se realizasen en un laboratorio centralizado.</p> <p>No se especificó previamente el umbral para definir la positividad o la negatividad de la prueba índice.</p>

QUADAS-2	Karikari <i>et al.</i> , 2020 (26)	Karikari <i>et al.</i> , 2020 (27)	Doré <i>et al.</i> , 2022 (28)	Palmqvist <i>et al.</i> , 2020 (29)	Thijssen <i>et al.</i> , 2021 (30)
<p>Aplicabilidad:</p> <p>¿existen dudas que la prueba índice su realización, o interpretación difieran de la pregunta de la revisión?</p> <p>Variaciones en las tecnologías, realización de la prueba y la interpretación afecta a la precisión y de esta manera a la aplicabilidad.</p>					
Dominio 3: Prueba de referencia					
<p>Riesgo de sesgo:</p> <p>¿puede existir algún sesgo en la prueba de referencia, su realización o en su interpretación?</p> <p>¿El estándar de referencia clasifica correctamente la enfermedad estudiada?</p> <p>El cálculo del rendimiento de una prueba se basa en asumir que el estándar de referencia tiene una sensibilidad y una especificidad del 100%. Cualquier desacuerdo se asume que procede de una clasificación incorrecta de la prueba en estudio.</p> <p>¿Se procedió a interpretar los resultados del estándar de referencia sin conocer los resultados de la prueba en estudio?</p> <p>Esto es similar al cegamiento de los estudios de intervención.</p>		<p>No se estableció un criterio de clasificación a priori para las pruebas de Aβ PET.</p>	<p>El diagnóstico de EA se hizo mediante diagnóstico clínico y PET. No es posible determinar si la interpretación de los resultados de las pruebas de imagen se hizo sin conocer el diagnóstico clínico o viceversa.</p> <p>Se han detectado discrepancias entre el método utilizado para clasificar originalmente a los pacientes en la cohorte de estudio (33) y el método utilizado en este trabajo.</p>	<p>Se han utilizado diferentes pruebas de referencia en cada una de los tres estudios que aportan datos al análisis.</p>	<p>Los resultados anatomopatológicos no se emplearon en comparaciones de interés para el marco de este informe. La clasificación según el resultado de una prueba PET-amiloide no constituye un diagnóstico nosológico.</p>
<p>Aplicabilidad:</p> <p>¿existen dudas acerca de que la enfermedad en estudio definida por la prueba de referencia difiera de la pregunta de la revisión?</p>					

QUADAS-2	Karikari <i>et al.</i> , 2020 (26)	Karikari <i>et al.</i> , 2020 (27)	Doré <i>et al.</i> , 2022 (28)	Palmqvist <i>et al.</i> , 2020 (29)	Thijssen <i>et al.</i> , 2021 (30)
Dominio 4: Flujo y tiempos					
<p>Riesgo de sesgo:</p> <p>¿puede que el flujo de los pacientes haya introducido sesgos?</p> <p>¿El intervalo entre la prueba de estudio y la prueba de referencia fue adecuado?</p> <p>En una situación ideal, ambas pruebas se deberían realizar en el mismo paciente al mismo tiempo. Si se produce un retraso o si ha empezado el tratamiento entre ambas, puede producirse un error en la clasificación. Una separación de unos días en una enfermedad crónica puede no ser importante. En cambio, en una enfermedad infecciosa puede ser un problema.</p> <p>¿A todos los pacientes se les realizó la misma prueba de referencia?</p> <p>En el caso de que el resultado de la prueba en estudio condicione la realización la prueba de referencia, se produce el llamado sesgo de verificación.</p> <p>¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?</p> <p>El análisis final se debe realizar con todos los pacientes incluidos al comienzo del estudio, ya que las pérdidas durante el seguimiento pueden alterar la interpretación de los resultados.</p>		<p>La primera muestra de plasma disponible marca el inicio de un seguimiento de hasta 96 meses de los pacientes. El momento en que se recogió la muestra de sangre varió entre pacientes. No se ha podido identificar el tiempo transcurrido entre la realización de la muestra de sangre y la clasificación del paciente en el estudio.</p>		<p>El intervalo entre la prueba de estudio y la prueba de referencia no fue adecuado.</p> <p>Diferencia de hasta casi tres años (2,9 años) entre la muestra de sangre y el análisis anatomopatológico.</p> <p>Se mezclan datos de tres cohortes diferentes, con diferentes periodos de reclutamiento y realización de pruebas.</p>	<p>El período de toma de muestras de sangre abarcó casi 11 años (entre junio de 2008 y mayo de 2019).</p> <p>En los participantes con datos de autopsia, el tiempo transcurrido entre la extracción de sangre y el fallecimiento fue de 33 meses (DE: 19). En los participantes con datos de imagen PET-amiloide, PET-tau o RMN, el tiempo entre la toma de sangre y el fallecimiento fue de 5 meses (DE: 16), 1,6 meses (DE: 7) y de 1,7 meses (DE: 8), respectivamente.</p>

La versión de QUADAS-2 se puede descargar de la página web de la University of Bristol: <http://www.bris.ac.uk/quadas/quadas-2/>

La valoración del riesgo de sesgo y de la aplicabilidad se puede consultar en formato de tabla en: <http://www.bris.ac.uk/quadas/quadas-2/>

ANEXO 5. Transcripción entrevistas. Participación de pacientes y cuidadores

Entrevista a la paciente

«Soy paciente de Alzheimer desde 2016 y cuidadora desde hace dos años. Soy cuidadora de mi marido, que le diagnosticaron hace dos años. Él es muy negativo y no lo admite. Nos está costando llevar el tema. Lo estamos llevando como podemos».

«Yo estaba trabajando, estaba a gusto. El trabajo era lo más de lo más para mí. Me llegó el diagnóstico e imaginarnos. Fue terrible, que te diagnostiquen Alzheimer cuando tú has estado cuidando de tu padre con Alzheimer. Yo tuve a mi padre en casa 32 años, porque mi madre murió joven. Mi padre tuvo Alzheimer los últimos diez años. Yo conocía las consecuencias de la enfermedad. Yo conocía todo sobre el Alzheimer».

«Yo tenía 57 años cuando me lo diagnosticaron. Yo estaba diagnosticada también de fibromialgia y como la fibromialgia atañe también al cerebro, pues yo me dije estos olvidos y estos dolores tienen que ver con la fibromialgia. Yo fui al médico y se lo dije. Y me dijo que vamos a pensar en el neurólogo. Este médico tuvo buena visión porque antes de pensar a hacerte nada, piénsatelo porque como ya te hemos hecho una serie de pruebas diagnósticas de imagen y preguntas. Yo me quedaría más tranquila si te hicieras una punción lumbar, tú piénsatelo porque yo me quedaría más tranquilo. Yo no tenía nada que pensar, le dije que me la hacía. Y me la hizo y a la semana me llamó y me dijo que los tres factores de Alzheimer los tenía definidos y tienes Alzheimer. No lo tienes muy avanzado, lo tienes a nivel casi prodrómico, pero un poquito más y bien. Podemos empezar a funcionar contigo, a ver. Y a la semana siguiente me enviaron a un neurólogo que había hecho la carrera juntos. Este neurólogo lleva muchos estudios de Alzheimer y de otro tipo de cosas, me dijo que había hablado con él y que quería ver si era apta para entrar en alguno de los estudios que él estaba llevando. Me fui rápido a verle. Me hicieron las pruebas pertinentes y a las dos semanas entré en el estudio. Estuve cinco años en el estudio. A los cinco años se aprobó el medicamento. Yo no sabía si me estaban poniendo el medicamento hasta el final, y sí que me lo estaban poniendo. Yo tuve microhemorragias cerebrales. Me reunieron las enfermeras y el equipo médico entero y me dijeron que estaban dándome el medicamento y que me estaban dando la dosis máxima y por eso me podían estar dando las microhemorragias cerebrales.»

«Yo no tuve problemas con las pruebas. Todas las dudas que tenía las pregunté a mi médico. Yo soy muy preguntona. Yo les preguntaba por dónde me iban... Tú no te preocupes, me decían. Yo sabía que iba a estar bien atendida. Me iban a sacar

líquido del bulbo raquídeo, y lo iban a analizar. Me iban a ver. Yo lo sabía todo. Me puse en manos de especialistas, en manos de expertos. Es lo que hay y lo que me interesaba a mí en ese momento».

«Es a lo que estamos llegando (al diagnóstico precoz). Es nuestro sueño, que todos los enfermos de Alzheimer pudiéramos tener un diagnóstico precoz, temprano y certero, con una prueba mínima, con una prueba de sangre. Eso sería una suerte para nosotros. Sería lo más. Sabemos que todos los científicos están pensando en eso, mediante una prueba de sangre, eso sería lo más».

«La detección temprana y certera de una enfermedad, de cualquiera, pero de esta más. Porque si el Alzheimer se detecta tardío como a mi marido pues... Pero si me lo detectan (precoz) como a mí, pues olé. Es la única solución que tenemos los pacientes de Alzheimer, que tengamos una detección temprana y precoz. Porque si no, no vamos a tener solución nunca y si aparte, ya sabemos que los laboratorios y todos los científicos se están poniendo las pilas y vamos a tener pruebas que no van a ser tan sangrientas ni dolorosas como se hacían antes, pues olé, olé y olé. Conocer antes el diagnóstico es todo. Si tienes un diagnóstico que te dicen, tú tienes el Alzheimer, pero lo tienes tan reciente, tan reciente, pues oye, pues pones pies en polvorosa y haces encaje de bolillos y haces lo que tengas que hacer. Pero si lo tienes ya, que no eres ni consciente, como mi marido, que dice «esto ya... yo no tengo de esto». Mi marido no quiere ni pronunciarlo. Yo le digo a mi marido que tiene mi ejemplo, que yo lo he superado, bueno superado no, pero la tengo latente, yo hago todo lo posible por retrasarlo, por retrasarlo todo lo más posible. Pero él no lo ve, algo pasa».

«Cuando yo cuidé a mi padre, hace ya 25 años, mi padre era también muy dócil, afable y cercana, entonces se dejaba llegar. Entonces no había avances. Y ya está. Cuando no hubo más remedio, estimulación cognitiva el pobre y ya luego una residencia, que estuvo un año porque yo ya estaba trabajando, y eran noches en vela, yo no podía. Y el último año no quedó más remedio que irse a una residencia, que ya no era la carga que yo tenía. Yo tenía que seguir trabajando. Yo le iba a ver, pero no era lo mismo. Mi marido ahora es diferente. Es otra historia. Mi marido se niega, ahora como le han dicho que a lo mejor no es Alzheimer sino demencia vascular, él ya se escuda en la demencia vascular, que ya no tiene lo que yo, ya no tiene nada. Pero ya se está poniendo pañales. Vamos avanzando a marchas forzadas. Es así. Pero es doloroso y pesado. No tenemos ayuda para nada. No tenemos ayudas para nada, en absoluto. Los cuidadores estamos totalmente olvidados. Yo tengo que cuidarme, tengo que vivir, tengo que hacer cosas por mí, porque si no mi enfermedad avanza, porque yo la tengo latente, porque es verdad que el medicamento me la frenó, yo no la tengo eliminada, pero está latente, y si no me la cuido vamos de capa caída. Tenemos que ponernos la pila, pero a todos los niveles. A Todos».

Entrevista a la cuidadora

«Soy cuidadora desde hace 21 años que a mi madre la diagnostican Alzheimer con 56 años. He sido cuidadora principal, pero ahora soy la cuidadora tanto de mi madre como de mi padre, porque mi padre es ahora el cuidador principal. Llevo desde hace 21 años que entonces no sabía lo que era el Alzheimer, más allá de que era una enfermedad que se olvidaban las cosas».

«Ahora mismo sabemos mucho más sobre el diagnóstico desde lo que sabíamos antes, cuando mi madre empezó a tener comportamientos extraños. No teníamos ni idea. Se tardó tres años en diagnosticar que tenía Alzheimer, yendo de un médico a otro, hasta que la hicieron un PET. Tampoco se habían PET, tuvimos que recorrer toda Andalucía para hacérselo. En ese momento no sabíamos nada de diagnóstico, ni cómo se podía acceder. Íbamos un poco a ciegas. Ahora sí conozco mucho más, por todo este tiempo, porque en todo este tiempo he creado una asociación. Por toda mi trayectoria en el mundo asociativo. Si hubiésemos sabido esto hace 21 años, nos habiéramos ahorrado mucho, sobre todo, preguntas sin respuesta que entonces teníamos».

«Tardamos tres años en diagnosticarlo. Ahora mismo el tiempo tampoco es mucho más corto en muchos sitios. Se tardan dos años y pico. Primero porque a la familia le da miedo o al propio paciente le da miedo ir al médico, y después porque no se tienen suficientes pruebas diagnósticas o herramientas diagnósticas, o capacidad de información. Muchas veces se confunde con depresión, y los pacientes dan vueltas por muchos profesionales».

«Con 56 años se lo diagnostican. No era el perfil normal de entonces, aunque ahora sí llegan personas cada vez más jóvenes. Primero le dijeron que era depresión, después cambios de conducta, y al final le hicieron un PET. La familia no éramos conocedores de lo que podía conllevar el hacer un PET, el diagnóstico de Alzheimer».

«El retraso en el diagnóstico supone una frustración, primero a ella porque supone no poder darle una respuesta, no le podemos dar una respuesta. Ella necesitaba saberlo. No podemos planificarnos ni ver si podía tener solución. No sabíamos que iba a tener demencia. Nosotros no íbamos buscando una demencia. Fue mucha frustración hasta que nos lo dijeron. Una vez que nos lo dicen, se nos cae todo encima, era una enfermedad que era desconocida para nosotros. Ella nunca ha sabido el alcance de la enfermedad. Ella dice que tiene el alemán ese. Ella intuía lo que podía tener. Yo soy defensora de que el paciente sepa lo que tiene, de la autonomía del paciente. Aun ahora el diagnóstico se le da a la familia del paciente, pero

no al paciente. Ella sabía... Nosotros llegamos tarde. Llegamos tarde al diagnóstico. Ella no ha sido concedora del alcance que podía tener. No sabía lo que iba a suponer esta enfermedad, que al final la pérdida de memoria es lo de menos para esta enfermedad. Hay otras circunstancias que son más difíciles de llevar, para la persona enferma y para los familiares claro. Por ejemplo, los trastornos conductuales. Son 21 años de evolución que han ido muy despacio. No hay enfermedad sino enfermos. Al principio, la terapia farmacológica y no farmacológica, los talleres, han hecho que vaya mucho más lento. Combinando esos dos tratamientos creo que ha hecho que la evolución vaya más lenta, por la conjunción de esos dos elementos».

«Normalmente se hacen las punciones lumbares que son muy invasivas, que no se están haciendo muchas por lo invasivas que son y por el coste que tienen. Nosotros estamos luchando, intentando que se hagan marcadores en sangre, porque no son tan invasivas como las punciones lumbares, no darían los problemas que dan las punciones lumbares, y por otro, para la persona por saberlo rápido y no dilatarlo en el tiempo, y a la familia también para prepararnos y trabajarlo conjuntamente con ellos. Los biomarcadores creemos que son fundamentales, sobre todo, si son menos invasivas».

«Google, prensa... Está ahí que hay pruebas de biomarcadores en sangre, estudios en universidades... La información ahora es mayor. Puede que haya información errónea, pero el tener mayor disponibilidad de herramientas de conocimiento, incluso cuando llegas al neurólogo, te informan de que hay pruebas. No todos informan, llegamos a veces muy tarde y no es necesaria esa prueba... Se está oyendo que cuando van al neurólogo, se está hablando de posibilidad de biomarcadores en sangre»

«Los médicos nos dicen «si no tienen cura, para qué queréis saberlo». Nosotros, cuidadores y enfermos, les contestamos que para prepararnos. Para poder actuar. Cuando no tiene solución, qué podemos hacer. Podemos prepararnos desde la familia, adaptándonos a la persona enferma y al proceso que va a seguir. Nos tenemos que adaptar toda la familia, no solo a los cuidados. Porque hay gente que en el algún momento tendrá que cuidar. Desde un punto de vista ético, la persona tiene derecho a saber lo que tiene. En perspectiva de investigación, si la persona sabe que tiene una demencia, y estoy diagnosticado a tiempo, puedo decidir participar en ensayos clínicos. Claro, y si la familia, dónde recae el cuidado. Son prestadores de cuidado. Son las personas que prestan la atención, la mayoría, en su hogar. Hay que prepararnos. Incluso económicamente. Lo que supone tener una persona enferma en la familia, son 32.000 euros de media al año lo que se ha calculado. Al principio un poco menos y conforme va avanzando, cada vez más. Esto está suponiendo... Además, ahora se está oyendo la medicación que puede salir. Si tenemos un diagnóstico precoz, pueden acceder, aunque sea un grupo reducido, aunque sea

para ralentizar. A todos nos interesa tener un diagnóstico precoz, y si no es invasivo todavía más».

«Yo creo que tener un diagnóstico precoz, hubiera cambiado en el sentido de cosas que nosotros estamos decidiendo cosas por ella. Somos tres hermanos y mi padre, estamos tomando decisiones por una quinta persona. Creemos que estamos decidiendo lo que ella quisiera, pero a lo mejor no. Entonces el hecho de haberlo tenido, se hubiese preparado y hubiese dicho lo que hubiese querido. Yo lo he hecho, porque yo tengo un testamento vital y mis hijos saben lo que yo quiero. Yo creo que hubiese cambiado, no todo, porque el cuidado hubiese sido el mismo. La familia nos hubiésemos organizado. La familia estaríamos más tranquila en saber que estamos haciendo lo que ella hubiera querido que se hiciese».

«La autonomía del paciente. Si llegamos tarde, ¿qué autonomía tiene? Ahora que predicamos la autonomía del paciente. Es algo intangible, pero no lo podemos hacer esa autonomía. Hay pruebas... todavía el sistema sanitario es muy paternalista. Los médicos dicen «hay que hacer esto», y uno lo hace, esto ya va cambiando. Cuando uno les dice, yo no quiero hacer esto, te ponen una cara... Por ejemplo, la sonda nasogástrica. Hay cosas que, con un diagnóstico precoz, por ejemplo, yo he decidido, en mi caso, que si yo tengo una demencia, y yo estoy una fase avanzada que no puedo decidir por mí, yo no quiero sonda nasogástrica, pero para eso necesitamos un diagnóstico precoz. ¿Y si ahora yo tengo que ponérselo a mi madre? ¿Ella querría ponérselo? Es algo intangible, que no podemos medir ni evaluar, pero que tampoco se puede decidir. Es fundamental, es el principio que va a desencadenar la evolución propia de la enfermedad con la familia. La familia va a ser... ahí está todo. Y además, el cambio de familias que ahora mismo tenemos. El modelo de familia ha cambiado. Incluso, ya no es la familia tradicional, la estructura no es así, pero también tenemos lo que nunca se habla, es el derecho a no cuidar. En las familias puede haber alguien que no quiera cuidar, y también es un derecho. Por cultura viene impuesto, sobre todo a las mujeres, pero también puede estar el derecho a no cuidar. Con un diagnóstico precoz, podríamos tener quién de la familia o de fuera de la familia no quiere cuidar, para también estar prevenidos y poder organizarnos».

«El caso de mi madre son muchos años ya, pero otros casos son de poco tiempo desde que se diagnostica. Quiero decir que esto es una enfermedad de enfermos, no hay un tipo y se desarrolla así siempre. Deberíamos tener el diagnóstico cuanto antes para organizarnos y planificar. Fundamental, la planificación, porque si es como mi caso de 21 años...».

«Ahora mismo no vive conmigo mi madre. Hemos tenido que institucionalizar a mi madre porque los cuidados que necesitaba mi madre, ya no podíamos hacerlo

con calidad. Eso es otro tema que tuvimos en la familia: ¿Ella hubiese querido ir a una residencia o no? Pero ya era mi padre el que estaba continuamente con ella, mi padre ya era más mayor, la familia es como es, yo ya no podía cuidarla porque tengo mis hijos, mi trabajo... Ese es otro tema. Tienes que decidir entre seguir trabajando, adaptar los horarios, pero eso es otro tema... Lleva seis años institucionalizada. Fue un paso muy fuerte. Yo llevo seis años preguntándome si ella querría estar ahí. No sabemos si ella hubiese querido».

