



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**COMPARACIÓN DIAGNÓSTICA DE PROTEÍNA TAU EN
SALIVA Y EN LÍQUIDO CEFALORRAQUIDEO PARA LA
DETECCIÓN DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN
DEL TÍTULO DE MÉDICO**

AUTORES: PABLO SEBSTIÁN GUILLÉN GORDILO

IVANNA NAOMI NOBLECILLA VITE

DIRECTOR: ROBERTO JAIR LÓPEZ TREJO

CUENCA - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**COMPARACIÓN DIAGNÓSTICA DE PROTEINA TAU
EN SALIVA Y EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO PARA
LA DETECCIÓN DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: PABLO SEBASTIÁN GUILLÉN GORDILLO

IVANNA NAOMÍ NOBLECILLA VITE

DIRECTOR: ROBERTO JAIR LÓPEZ TREJO

CUENCA - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Pablo Sebastián Guillén Gordillo, portador de la cédula de ciudadanía N° 1724677263 e Ivanna Naomí Noblecilla Vite, portadora de la cédula de ciudadanía N° 0705419604. Declaramos ser los autores de la obra: “Comparación diagnóstica de proteína Tau en saliva y en Líquido Cefalorraquídeo para detección de enfermedad de Alzheimer. Revisión sistemática”, sobre la cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también nos responsabilizamos y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 26 de mayo de 2026

F:  Validar únicamente en FirmaEC.
Firmado electrónicamente por:
**PABLO SEBASTIAN
GUILLEN GORDILLO**

Pablo Sebastián Guillén Gordillo

C.I 1724677263

F:  Validar únicamente en FirmaEC.
Firmado electrónicamente por:
**IVANNA NAOMI
NOBLECILLA VITE**

Ivanna Naomí Noblecilla Vite

C.I 0705419604

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "Comparación diagnóstica de proteína tau en saliva y en líquido cefalorraquídeo para detección de Enfermedad de Alzheimer. Revisión Sistemática." realizado por Pablo Sebastián Guillén Gordillo con documento de identidad No. 1724677263, y por Ivanna Naomi Noblecilla Vite con documento de identidad No. 0705419604 previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 26 de mayo de 2026



Validar únicamente en FirmaEC.
Firmado electrónicamente por:
**ROBERTO JAIR LOPEZ
TREJO**

F: _____

Dr. Roberto Jair López Trejo

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Con especial cariño dedico este proyecto de investigación a mis padres Franco y Cira, por ser ese pilar fundamental y el ejemplo constante de amor, entrega y sacrificio. Gracias por mostrarme el valor del esfuerzo y la perseverancia, y por creer en mí en cada paso de este camino. Las enseñanzas y vuestro apoyo incondicional han sido la base de cada logro en mi vida, y este en especial mucho más.

A mis hermanos Diego y Sofía, quienes, aunque no los tengo cerca, siguen estando junto a mí en cada desafío que me proponga y éxito que se cumpla. Gracias por esos momentos que hemos vivido juntos que me han servido de mucha fortaleza para seguir adelante en este camino. Su amor y sus enseñanzas viven en mi corazón, impulsándome a seguir adelante y alcanzar mis sueños.

A mis 4 abuelitos Higinio y Yolanda - Polivio y Bolivia, gracias por siempre brindarme esas palabras de aliento cuando más los necesite, aunque actualmente ya no los tengo conmigo, siempre han sido mi inspiración y motivación. Este trabajo es para ustedes, yo sé que desde el lugar donde se encuentren junto a Dios celebrarán este logro conmigo pues cada paso en mi vida ha sido posible gracias a su amor, unidad y comprensión.

Finalmente agradecer a mis tíos, primos, sobrinos y a mi cuñada por siempre tener una palabra de aliento a lo largo de esta carrera, y más aún durante el desarrollo de este trabajo que gracias a ello me ayuda a salir adelante en los momentos donde ya tiraba la toalla, estoy seguro que este logro lo celebrarán como si fuera suyo y es lo que mayor orgullo me da de tener una familia muy unida que en los momentos difíciles sale adelante.

Pablo Sebastián Guillén Gordillo

DEDICATORIA

En primer lugar, dedico mi proyecto de investigación a Dios por permitirme cumplir cada meta y guiarme por el camino correcto. A mi familia en especial a mis padres, que han sido el pilar fundamental en mi carrera, con cariño a mi Mamá por estar siempre en cada proceso de mi vida y demostrarme ser una guerrera entre el mundo; a mi Papá, con su ejemplo de valentía y responsabilidad. A mis Hermanos por estar pendientes de mi felicidad.

Todo esto ha sido mi fuerza y confianza de seguir adelante, de combatir barreras y continuar soñando para poder cumplir cada uno de los anhelos de mi corazón.

Esta tesis plasma todo el sacrificio y amor que pongo en cada cosa que me propongo, con amor y resiliencia.

Ivanna Naomi Noblecilla Vite

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar en primer lugar mi más profundo agradecimiento a las personas que conforman el motor de mi vida como lo son mis padres, hermanos, abuelitos, tíos, primos, cuñada y sobrinos, quienes han sido mi mayor fuente de apoyo en este camino académico. Su amor incondicional, su comprensión y su infinita paciencia me han dado la fuerza para avanzar, incluso en los momentos de mayor dificultad. Este logro no habría sido posible sin su constante motivación y los sacrificios que ha hecho por mí.

Agradezco también a todos los docentes de la Universidad Católica de Cuenca quienes me han guiado con generosidad y dedicación a lo largo de mi formación, compartiendo su conocimiento y encendiendo en mí el deseo de aprender y mejorar. En especial, mi gratitud va al Dr. Roberto López Trejo mi director de tesis, por su compromiso, paciencia y orientación en cada etapa de este proyecto; su apoyo ha sido esencial para la culminación exitosa de esta investigación.

Finalmente, quiero extender mi agradecimiento a mis amigos Daniela, Angie, Alex, Christian, Sammy y Gaby y a todas aquellas personas que, de una u otra forma, han sido parte de mi red de apoyo. Sus palabras de ánimo y su confianza en mí han iluminado el camino en los días oscuros. Este logro representa no solo el cierre de una etapa, sino también el fruto del amor y respaldo que me han brindado. Gracias, de corazón, por acompañarme en este viaje.

Pablo Sebastián Guillén Gordillo

AGRADECIMIENTO

Con cariño y amor, le agradezco a Dios por ser el Rey de mi vida, porque lo siento en cada paso que doy, sé que está muy orgulloso de su hija y de lo que estoy logrando, gracias Jesús por ser mi protector y llenarme de muchas bendiciones.

Expresar mi incondicional agradecimiento a mis Padres, que sin ellos yo no pudiera estar aquí, por demostrarme que todo se puede con cabeza firme y dejando que todo fluya con la voluntad de Dios. Gracias Mamita linda por ser mi orgullo y mi mayor bendición, cada palabra de aliento, cada desvelo me ha enseñado a ser grande de corazón, mi compañera, mejor amiga y confidente. Extiendo mi agradecimiento a mi Papi, es mi gran ejemplo de profesionalismo, siempre nos ha guiado por el mejor camino y nos ha dado todo y hasta más.

A mi enamorado, Mateo Apolo por ser mi fortaleza, en cada paso que he seguido el ha estado para apoyarme en todo momento, gracias por darme las fuerzas que necesito y por comprenderme; por sus palabras de aliento y por nunca dejarme sola.

A mis amigas de la U, por siempre brindarme apoyo y nunca dejarme sola en este proyecto tan importante para mí. A mis Docentes de la Universidad Católica de Cuenca, porque gracias a sus enseñanzas voy a ser una gran profesional.

Extiendo mi gratitud al Doctor Roberto Jahir López Trejo, por ayudarnos a cumplir con esta meta, ser parte de nuestro trabajo que arduamente lo hemos realizado con cariño y responsabilidad, por brindarnos sus conocimientos y su gentileza.

Ivanna Naomi Noblecilla Vite.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA), es un tipo de demencia caracterizada por un trastorno neurocognitivo progresivo y la presencia de proteínas que desencadenan la misma, como la proteína p-tau

Objetivo general: Comparar la eficacia diagnóstica entre la proteína Tau en saliva y en Líquido Cefalorraquídeo para detección de enfermedad de Alzheimer.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática tomando en cuenta la normativa PRISMA, en el cual se seleccionaron estudios de los últimos 5 años de bases de datos como Pubmed y Web of Science en inglés y español; acorde a los criterios de inclusión y exclusión. El sesgo fue analizado con la Escala de Robvis.

Resultados: De los 11 artículos analizados, 3 artículos concluyeron que el uso de saliva para la detección de proteína tau puede ser beneficioso para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, sin embargo, no se encontró correlación con la p-tau en líquido cefalorraquídeo, y los 8 artículos restantes mencionan que en un futuro puede llegar a ser beneficioso, no obstante, el líquido cefalorraquídeo sigue siendo el gold standard.

Discusión: La evidencia científica afirma que actualmente la proteína P-tau en líquido cefalorraquídeo demuestra una mayor utilidad en comparación con la detección en saliva que presenta una menor eficacia.

Conclusiones: El diagnóstico de la EA por LCR, seguirá siendo de utilidad como biomarcador temprano y pronóstico, y en saliva ideal para el seguimiento a largo plazo.

Palabras clave: Líquido cefalorraquídeo, enfermedad de Alzheimer, Proteínas tau, Saliva

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a type of dementia characterized by a progressive neurocognitive disorder and the presence of proteins that trigger it, such as the P-tau protein.

Objective: To compare the diagnostic efficacy of P-tau protein in saliva versus Cerebrospinal Fluid (CSF) for detecting Alzheimer's disease.

Methodology: A systematic review was conducted following the PRISMA guidelines. Studies from the last five years were selected from databases such as PubMed and Web of Science in English and Spanish, according to inclusion and exclusion criteria. Bias was analyzed using the Robvis tool.

Results: Of the 11 articles analyzed, three concluded that the use of saliva for the detection of p-tau protein might be beneficial for the diagnosis of Alzheimer's disease; however, no correlation was found with P-tau in cerebrospinal fluid. The remaining eight articles mention that it may become beneficial in the future; nevertheless, cerebrospinal fluid remains the gold standard.

Discussion: The scientific evidence states that currently, the detection of P-tau protein in cerebrospinal fluid demonstrates greater efficacy compared to the detection in saliva, which has a lower efficacy.

Conclusions: The diagnosis of AD by CSF will remain useful as an early and prognostic biomarker, while saliva is ideal for long-term monitoring.

Keywords: Cerebrospinal Fluid, Alzheimer's disease, P-tau proteins, Saliva

ÍNDICE

RESUMEN	9
ABSTRACT	10
INTRODUCCIÓN	12
METODOLOGÍA	14
a) Criterios de inclusión y exclusión	14
b) Fuentes de información	15
c) Estrategia de búsqueda	15
d) Proceso de selección de artículos	16
e) Lista de datos	16
f) Evaluación de sesgo	17
RESULTADOS	18
a) Tabla de resultados	19
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFÍA	31
ANEXOS	33

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA), es un tipo de demencia caracterizada por un trastorno neurocognitivo progresivo, que ataca al cerebro conduciendo a la alteración de la memoria y del comportamiento (1). El grupo etiológico frecuentemente afectado es en adultos mayores. El acúmulo anormal de proteína β -Amiloide y Tau fosforilada (p-Tau) a nivel extracelular, se ubica en placas neuríticas que posteriormente forman ovillos neurofibrilares intracelulares de la proteína Tau hiperfosforilada (2,3). Estos interfieren en la comunicación neuronal (4), generando atrofia y disminuyendo la cognición en distintas áreas del encéfalo, como lo es el daño producido en el lóbulo temporal mesial (5). Esta neurodegeneración conlleva a una amnesia progresiva además de alteración en otras funciones cognitivas como lenguaje, orientación y juicio (6).

El Instituto Nacional de Envejecimiento (NIA), actualizó sus criterios diagnósticos, los cuales se centran en las manifestaciones clínicas, bioquímica con la detección de biomarcadores, acompañado de estudios imagenológicos, y así evaluar correctamente el estado neuropsicológico de los pacientes (7).

Durante algunos años, la literatura científica ha utilizado la determinación de la proteína P-tau en el líquido cefalorraquídeo (LCR) como un método de diagnóstico confiable para la enfermedad de Alzheimer (EA) (8). Este biomarcador se ha consolidado como un indicador esencial debido a que la P-tau en el LCR refleja directamente los cambios neurodegenerativos que ocurren en el cerebro, permitiendo la identificación de la EA en etapas tempranas (9). Sin embargo, la recolección de LCR requiere realizar una punción lumbar, un procedimiento invasivo que puede presentar cierta incomodidad en los pacientes.

Actualmente, existe un interés creciente en la investigación de métodos menos invasivos para la detección de la EA, por lo que la determinación de proteína p-tau en saliva, representa un avance significativo en el campo del diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas (9).

No obstante, se puede tomar una muestra en saliva que ayuda a detectar la proteína P-tau, que representa un avance significativo en el diagnóstico temprano de enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer, por lo que su ejecución resulta menos invasiva

que otras técnicas, recalando que es un herramienta accesible y rápida que podría facilitar también en el seguimiento de la progresión de esta patología (9,10).

La EA ha sido un desafío para la salud pública, debido al aumento de casos anualmente (10). Es importante la sospecha clínica de la enfermedad con el objetivo de identificar molecularmente esta enfermedad, para lograr un diagnóstico temprano que a su vez, ayudará a mejorar el pronóstico y permitirá realizar intervenciones farmacológicas dirigidas a la enfermedad (11).

Asimismo, es un estudio cualitativo, descriptivo de revisión sistemática, tomando en cuenta artículos de revistas de alto impacto que referencian a la proteína p-Tau como diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, por medio del uso de saliva y en Líquido Cefalorraquídeo, tomando en cuenta información relevante que permita completar esta ardua investigación.

Esta revisión examina estudios previos comparando la eficacia diagnóstica entre la detección de la proteína p-TAU en saliva y LCR, así como describir cuales son los puntos de corte para la detección de estas proteínas en los diferentes fluidos biológicos y sensibilidad para el diagnóstico.

METODOLOGÍA

La metodología de la presente revisión sistemática fue realizada en base a los apartados de la declaratoria PRISMA 2020 (12), la misma que ayudó en la elaboración de la pregunta de investigación con el uso de la nemotecnia PICO, que se especifica en la tabla 1.

Tabla N 1. Pregunta PICO.

COMPONENTES		DESCRIPCIÓN
P	Pacientes o población	Pacientes con enfermedad de Alzheimer
I	Intervención	Proteína tau en líquido cefalorraquídeo
C	Comparación	Proteína tau en líquido cefalorraquídeo es más precisa en comparación con proteína tau en saliva para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer.
O	Resultados	Eficacia de la detección de la proteína p-Tau en el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer.

Realizado por los autores.

A través del uso de la pregunta PICO, se logró desarrollar la siguiente pregunta de investigación ¿Es mejor la detección de p-tau en saliva o en LCR para identificar pacientes con sospecha de enfermedad de Alzheimer?

1. Criterios de elegibilidad

Los criterios utilizados en la presente revisión sistemática son los siguientes:

1.1 Criterios de inclusión:

- Los estudios seleccionados serán en idioma inglés y español.
- Los artículos para analizar deben permitir un acceso libre y abierto.
- Estudios publicados en los últimos 5 años (2020-2024).
- Tipo de artículos: estudios observacionales y transversales.

1.2 Criterios de exclusión:

- Bibliografía gris.
- Artículos con información incompleta o que no se relacionen a nuestro estudio.
- Revisiones sistemáticas, metaanálisis y revisiones bibliográficas.

1.3 Criterios de Eliminación

- Artículos duplicados

2. Fuentes de información

La información fue recolectada de las siguientes bases de datos: Web of Science y PubMed.

3. Estrategia de búsqueda

Para la búsqueda adecuada de información se utilizaron palabras claves previamente consultadas en la página web Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS/MeSH), las cuales se especifican en la tabla N 2. A su vez se empleó el operador booleano AND, con el fin de obtener ecuaciones de búsquedas que permitan una extracción de datos adecuada, las cuales se detallan en la tabla N 3.

Tabla N 2. Palabras claves.

FUENTE	PALABRA CLAVE	TERMINOS ALTERNATIVOS
MeSH	Alzheimer Disease	
MeSH	tau Proteins	Protein tau, Proteins tau, tau Protein
MeSH	Cerebrospinal Fluid	Cerebro Spinal Fluid, Cerebro Spinal Fluids, Cerebrospinal Fluids, Fluid Cerebro Spinal, Fluid Cerebrospinal, Fluids Cerebro Spinal, Fluids Cerebrospinal, Spinal Fluid Cerebro, Spinal Fluids Cerebro
MeSH	Saliva	Salivas

Realizado por los autores.

Tabla N 3. Ecuaciones de búsqueda.

BASES DE DATOS	ALGORITMOS DE BÚSQUEDA
	ALL= (((Alzheimer disease) AND (tau proteins)))
Pubmed	ALL= (((Alzheimer disease) AND (tau proteins) AND (saliva)))
	ALL= (((Alzheimer disease) AND (tau proteins) AND (Cerebrospinal Fluid)))

BASES DE DATOS	ALGORITMOS DE BÚSQUEDA
	ALL= (((Alzheimer disease) AND (tau proteins) AND (saliva)))
Web of Science	ALL= (((Alzheimer disease) AND (tau proteins) AND (Cerebrospinal Fluid)))

Realizado por los autores.

4. Proceso de selección de los artículos

La selección de artículos se realizó mediante dos cribados: en el primero se analizó el título y resumen de cada uno de los estudios, con el fin de observar si cumplen los criterios de inclusión, posterior a ello se realizó el segundo cribado completo con los artículos previamente evaluados y seleccionados, valorando los resultados de cada uno e incluyéndolos en la presente revisión sistemática.

5. Proceso de extracción de los datos

Los artículos fueron insertados en una base de datos elaborada en Microsoft Excel.

6. Lista de datos

Los datos que se pretende analizar de cada estudio son: año, journal, tipo de estudio, herramienta de sesgo, objetivo, metodología, eficacia y conclusiones.

Evaluación del riesgo del sesgo de los artículos individuales

Se utilizó la herramienta Robvis (Risk-of-bias ViSualization), que permite evaluar el riesgo de sesgos en los artículos analizados. Dicha herramienta permite visualizar las evaluaciones de riesgo de sesgo realizadas como parte de una revisión sistemática. Esta herramienta crea gráficos en semáforo de los juicios a nivel de dominio para cada resultado individual; y gráficos de barras ponderados de la distribución de los juicios de riesgo de sesgo dentro de cada dominio de sesgo.

Además, describe consecutivamente el ciclo del estudio considerando como la: aleatorización, ausencia de datos, diagnóstico y cegamiento, que son aspectos relevantes de los artículos.

Por lo cual, analiza por dominios cada revisión, de la siguiente manera:

D1: sesgo de confusión; Evalúa si el estudio controló adecuadamente las variables de confusión que pueden distorsionar la relación entre las intervenciones.

D2: sesgo en selección de participantes; Evalúa aspectos relacionados con cómo los participantes del estudio fueron seleccionados y si esto introduce un sesgo que pueda comprometer la validez interna del estudio

D3: sesgo clasificación de intervenciones; Analiza si las intervenciones fueron correctamente definidas y clasificadas para evitar errores o inconsistencias.

D4: sesgo de desviación de intervenciones; Evalúa si los participantes realmente recibieron la intervención asignada y si hubo diferencias en el tratamiento o manejo adicional entre los grupos.

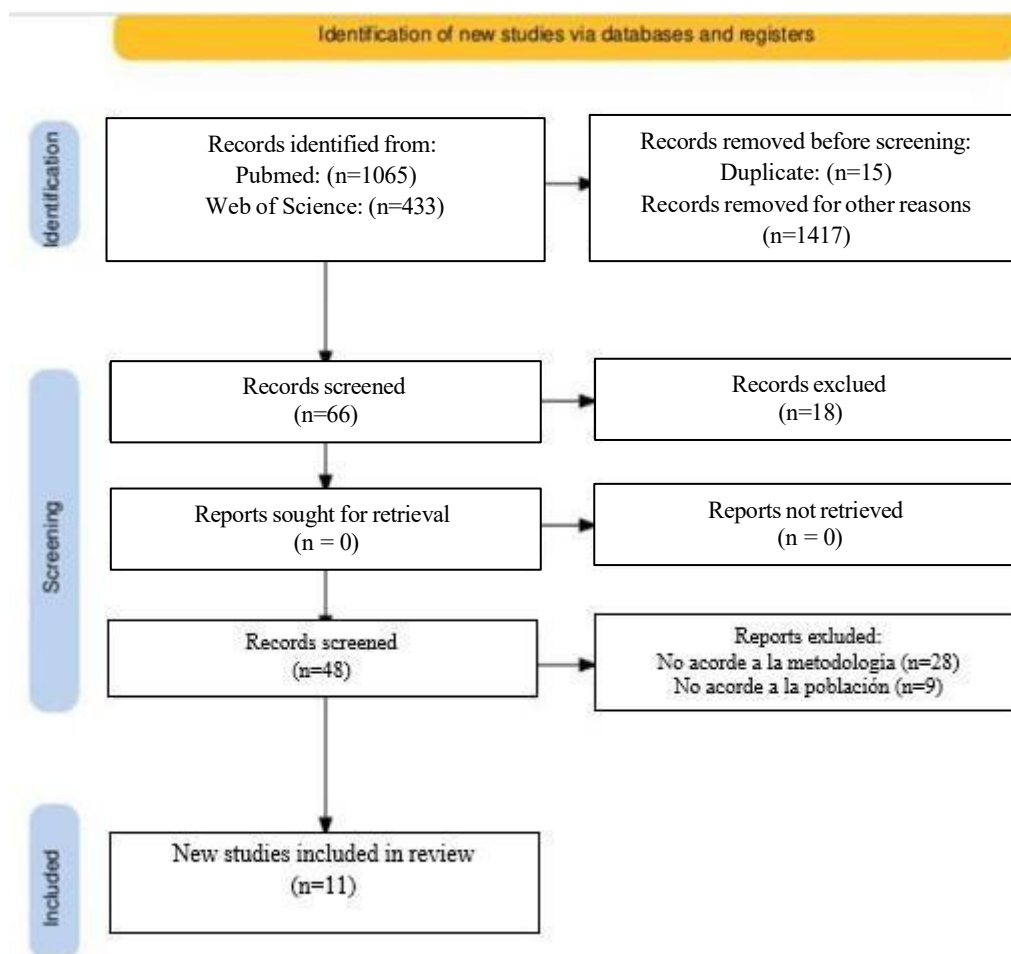
D5: sesgo de falta de resultados; Determina si los datos faltantes (pérdidas de seguimiento, datos incompletos, etc.) fueron manejados adecuadamente para evitar distorsionar los resultados.

RESULTADOS

Selección de los estudios

El proceso de selección de los estudios se presenta en la figura 1.

Figura N 1. Diagrama de flujo PRISMA.



Elaborado por los autores.

Características de los estudios

Tabla 4. Características de los estudios seleccionados

#	Base de datos	Título	Autor	Año	DOI	Tipo de estudio
---	---------------	--------	-------	-----	-----	-----------------

1	Pubmed	Evaluation of core Biomarkers of Alzheimer's disease in saliva and plasma measured by chemiluminescent enzyme immunoassays on a fully automated platform (13).	Agnello Luisa et al	2024	10.1038/s41598-024-66923-z	Estudio observacional prospectivo
2	Pubmed	Salivary levels of disease-related biomarkers in the early stages of Parkinson's and Alzheimer's disease: A cross-sectional study (14).	Sabaei Mosoomeh et al	2023	10.1016/j.jbneur.2023.03.004	Estudio transversal
3	Pubmed	Comparative evaluation of clinical and cerebrospinal fluid biomarker characteristics in rapidly and non-rapidly progressive Alzheimer's Disease (15).	Herden Janne et al	2023	10.1186/s13195-023-01249-y	Estudio observacional prospectivo
4	Pubmed	Cerebrospinal Fluid Total Tau Protein Correlates With Longitudinal, Progressing Cognitive Dysfunction in Anti-Neural Autoantibody-Associated Dementia and Alzheimer's Dementia (16).	Hansen Niels et al	2022	10.3389/fimmu.2022.837376	Estudio observacional retrospectivo

5	Pubmed	Cerebro-spinal fluid biomarker levels: phosphorylated tau (T) and total tau (N) as markers for rate of progression in Alzheimer's Disease (17).	Wattmo Carina, Blennow Kaj, Hansson Oskar	2020	10.1186/s12883-019-1591-0	Estudio observacional prospectivo
6	Pubmed	Alzheimer's cerebrospinal biomarkers from Lumipulse fully automated immunoassay: concordance with amyloid-beta PET and manual immunoassay in Koreans: CSF AD biomarkers measured by Lumipulse in Koreans (18).	Moon Sohee et al	2021	10.1186/s13195-020-00767-3	Estudio observacional prospectivo
7	Pubmed	Saliva tau and phospho-tau-181 measured by Lumipulse in patients with Alzheimer's Disease (19).	Josef Marksteiner, Michaela Defrancesco, Christian Humpel	2022	10.3389/fnagi.2022.1014305	Estudio de casos y controles
8	Pubmed	Association of Phosphorylated Tau Biomarkers With Amyloid Positron Emission Tomography vs Tau Positron Emission Tomography (20).	Joseph Therriault et al.	2022	10.1001/jamaneurol.2022.4485	Estudio transversal

9	Pubmed	Prognostic value of amyloid/tau/neurodegeneration (ATN) classification based on cerebrospinal fluid samples for Alzheimer's disease (21).	Delmotte K et al.	2021	10.1186/s13195-021-00817-4	Estudio observacional retrospectivo
10	Pubmed	Regional brain volumes relate to Alzheimer's cerebrospinal fluid biomarkers and neuropsychometry: A cross-sectional, observational study (22).	Libowitz, Mark et al.	2021	10.1371/journal.pone.0254332	Estudio observacional transversal
11	Pubmed	Amyloid and tau imaging biomarkers explain cognitive decline from late middle-age (23).	Betthausen T et al.	2020	10.1093/cerebro/awz378	Estudio observacional longitudinal

Elaborado por los autores.

Riesgo de sesgo de los estudios individuales

De los 11 artículos incluidos en la revisión sistemática, 4 pertenecen a estudios observacionales prospectivos, 2 a estudios observacionales retrospectivos, 3 a estudios observacionales transversales, 1 estudio fue observacional longitudinal y 1 de casos y controles, por lo cual, la herramienta que se utilizó para valorar el sesgo fue Robvis demostrando los siguientes hallazgos (24), que se presentan en la figura 2:

Los estudios Wattmo et al. (17), Marksteiner et al. (19), Therriault et al. (20), Delmotte et al. (21) y Betthausen et al. (23), demostraron tener un alto riesgo en su sesgo respectivamente, generalmente por una posible alteración en el dominio 1 (D1), lo que quiere decir asociado al proceso de aleatorización para la elección de participantes, sin

embargo los mismos estudios presentan algunas preocupaciones en el dominio 2 (D2) y dominio 4 (D4), por falta de resultados completos o un cegamiento de los participantes respectivamente.




En comparación a los anteriores estudios, Agnello et al. (13), Herden et al. (15), Hansen et al., Moon et al. (18) y Libowitz et al. (22), muestran la presencia de un riesgo intermedio en su sesgo, asociado principalmente al dominio 1 (D1), que en este caso se relaciona con la aleatorización, lo que puede indicar que no se realizó un adecuado proceso para la obtención de los participantes de cada estudio, sin embargo estos estudios también presentan preocupaciones en el dominio 2 (D2) y dominio 4 (D4), relacionándose con alteración en los procesos de resultados incompleto y en el cegamiento de los participantes.

Finalmente, el único estudio que tiene un riesgo bajo en su sesgo es el de Sabaei et al. (14), el cual realizó un correcto proceso de selección de participantes, adecuados resultados, un correcto método diagnóstico y ninguna alteración en el cegamiento de los participantes.

Figura N 2. Diagrama de riesgo de sesgo de los estudios individuales.

Study	Risk of bias				
	D1	D2	D3	D4	Overall
Agnello Luisa et al	-	+	+	+	-
Sabaei Mosoomeh et al	+	+	+	+	+
Herden Janne et al	+	+	+	-	-
Hansen Niels et al	-	-	+	-	-
Wattmo Carina et al	X	-	+	-	X
Moon Sohee et al	-	+	+	-	-
Marksteiner J et al	X	+	+	-	X
Therriault J et al.	X	+	+	-	X
Delmotte K et al.	X	-	+	+	X
Libowitz M et al.	-	+	+	-	-
Betthausen T et al	X	+	+	+	X

D1: Random sequence generation
D2: Incomplete outcome data
D3: AD diagnosis
D4: Blinding of participants and personnel

Judgement
 High
 Unclear
 Low

Elaborado por los autores.

Resultados de los estudios individuales

Tabla N 5. Resultados sobre la eficacia de la detección de la proteína p-tau en saliva.

Artículo	Eficacia de la detección de la proteína p-tau en saliva
Evaluation of core Biomarkers of Alzheimer's disease in saliva and plasma measured by chemiluminescent enzyme immunoassays on a fully automated platform (13).	La concentración media de p-Tau en el LCR fue de 76,00 pg/ml, significativamente superior a la de la saliva (5,58 pg/ml). La concentración en el LCR fue aproximadamente 40 veces superior a la del plasma y aproximadamente 15 veces superior a la de la saliva. Curiosamente, se detectó una correlación positiva entre los niveles de p-Tau y la relación de las otras proteínas evaluadas en el LCR, mientras que no se encontró correlación entre ningún biomarcador en el LCR y la saliva.
Salivary levels of disease-related biomarkers in the early stages of Parkinson's and Alzheimer's disease: A cross-sectional study	La mediana \pm RIQ para los niveles de p-tau salival (pg/ml) en los grupos control y en enfermedad de Alzheimer fueron 4,2 (\pm 6,1) y 9,2 (\pm 10,9), respectivamente. Los resultados mostraron que la mediana del nivel de p-tau fue mayor en EA que en el control ($Z = -3,2$, $p = 0,001$). Además, se valoró la sensibilidad y especificidad de la proteína, proporcionando un diagnóstico preciso, teniendo un punto de corte igual a 5,1 pg/ml (AUC: 0,78, especificidad: 63,6% y sensibilidad: 91,7%). Por lo tanto, los investigadores llegaron a la conclusión que el nivel de proteína p-tau en la saliva puede ser más importante para el diagnóstico diferencial de la EA en las etapas iniciales, utilizando un enfoque seguro y menos invasivo.

Elaborado por los autores.

Tabla N 6. Resultados sobre la eficacia de la detección de la proteína p-tau en líquido cefalorraquídeo.

Artículo	Eficacia de la detección de la proteína p-tau en líquido cefalorraquídeo
Comparative evaluation of clinical and cerebrospinal fluid biomarker characteristics in	En este estudio, las medianas de p-Tau (enfermedad de Alzheimer de progresión rápida (rpAD): 85,5 pg/ml; y enfermedad de Alzheimer de no progresión rápida (no

<p>rapidly and non-rapidly progressive Alzheimer's Disease (15).</p>	<p>rpAD): 77 pg/ml), a su vez presentó un valor $p = 0,090$ esto posterior al realizar el análisis de regresión logística múltiple, lo que permite evidenciar una clara tendencia hacia niveles más altos de p-Tau en rpAD.</p>
<p>Cerebrospinal Fluid Total Tau Protein Correlates With Longitudinal, Progressing Cognitive Dysfunction in Anti-Neural Autoantibody-Associated Dementia and Alzheimer's Dementia (16).</p>	<p>Los niveles totales de proteína tau en el LCR se correlacionaron con el deterioro cognitivo desde el inicio de la enfermedad ($r = 0,38$, $p < 0,05$) y las tasas de progresión anual ($r = 0,56$, $p < 0,005$) en todos los pacientes.</p>
<p>Cerebro-spinal fluid biomarker levels: phosphorylated tau (T) and total tau (N) as markers for rate of progression in Alzheimer's Disease (17).</p>	<p>Las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes analizados la P-tau y T-tau anormales (A+ T+ (N)+), $n = 42$ (33%), eran más jóvenes en el momento estimado de inicio de la enfermedad de Alzheimer, tal como se esperaba, los niveles de P-tau ($F_{3,125} = 73,68$, $p < 0,001$) y T-tau ($F_{3,125} = 68,57$, $p < 0,001$). Al analizar los valores continuos de los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo.</p>
<p>Alzheimer's cerebrospinal biomarkers from Lumipulse fully automated immunoassay: concordance with amyloid-beta PET and manual immunoassay in Koreans: CSF AD biomarkers measured by Lumipulse in Koreans (18).</p>	<p>Se observó una fuerte concordancia entre los niveles de p-tau y p-tau/Aβ42 de 0.840 a 0.892 y un punto de corte óptimo de 0.051 en la plataforma Lumipulse. Para diferenciar entre enfermedad de Alzheimer (AD) y personas cognitivamente normales (CN), el cociente p-tau/Aβ42 mostró valores de AUC de 0.946 en Lumipulse, reflejando una excelente capacidad diagnóstica; en seguimiento de 3 años, los pacientes con perfiles de biomarcadores característicos de AD y niveles elevados de p-tau/Aβ42 experimentaron una progresión cognitiva más rápida en comparación con los rangos normales.</p>
<p>Saliva tau and phospho-tau-181 measured by Lumipulse in patients with Alzheimer's Disease (19).</p>	<p>Los niveles salivales de fosfo-tau-181 fueron de $9,7 \pm 1,3$ ($n = 21$) pg/mg. Se observó una tendencia al aumento en la saliva de los pacientes con demencia. Se determinó un diagnóstico de laboratorio con un punto de corte de ≤ 300 pg/mg de tau para demencia EA.</p>
<p>Association of Phosphorylated Tau Biomarkers With Amyloid Positron Emission</p>	<p>Se analizaron biomarcadores de tau fosforilada (P-tau) en LCR, los hallazgos mostraron que especialmente los marcadores P-tau181 y P-tau217, presentaban una correlación significativamente mayor con la</p>

Tomography vs Tau Positron Emission Tomography (20).	acumulación de amiloide que con la de tau. Esto sugiere que los niveles de P-tau en LCR reflejan principalmente un estado temprano de la patología de amiloide en la enfermedad de Alzheimer, antes de que ocurra una acumulación extensa de tau en el cerebro.
Prognostic value of amyloid/tau/neurodegeneration (ATN) classification based on diagnostic cerebrospinal fluid samples for Alzheimer's disease (21).	La relación A β 42/t-tau mostró el efecto más fuerte (tamaño del efecto 0,61 (IC 0,25,0.98; p = 0.0012), teniendo en cuenta que es significativo detectar la proteína p-Tau para lograr una clasificación del pronóstico de la enfermedad, el avance que ha tenido en caso de realizar una terapia que no esté funcionando en ese paciente.
Regional brain volumes relate to Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers and neuropsychometry: A cross-sectional, observational study (22).	Se descubrió que una disminución de los niveles de A β 42 en LCR y no un aumento de los niveles de Tau en LCR se asociaba significativamente con el hipocampo, el córtex prefrontal, el precuneus y el cíngulo posterior, la relación entre los niveles de proteína A β 42 y Tau en el LCR se ha utilizado como biomarcador de la EA.
Amyloid and tau imaging biomarkers explain cognitive decline from late middle-age (23).	Sugieren la combinación de placas de amiloide-b medibles por PET y los ovillos neurofibrilares de p-Tau que se acumulan en las primeras neurofibrilares contribuyen al deterioro anormal durante la mediana edad tardía, varios años antes años antes del deterioro clínico, por lo que se vi correlación importante como un método de prevención al realizar la prueba y verificar el pronóstico de la EA en algún momento de la vida.

Elaborado por los autores.

DISCUSIÓN

El estudio de Agnello et al. (13), demuestra que no existe una correlación significativa entre la detección de proteína tau en saliva y en LCR, sin embargo Sabaei et al. (14) en su estudio presenta resultados en los cuales la mediana de los niveles de la proteína tau salival fue mayor en los pacientes con enfermedad de Alzheimer que en los controles ($Z = -3,2$, $p = 0,001$), demostrando una significancia estadística. A su vez Marksteiner et al. (19), al evaluar los niveles de p-tau observaron que los mismos aumentaron en pacientes con demencia por EA ($22,5 \pm 3,6$ pg/mg), en comparación con los controles sanos donde se destacaron niveles de $9,7 \pm 1,3$ pg/mg.

Sabaei et al. (14), menciona la proteína tau detectada en saliva puede ser considerada una alternativa no invasiva en el diagnóstico de EA, esto acorde a los resultados de su estudio donde los niveles de p-tau fueron significativamente más altos en los pacientes que presentaban la enfermedad que en los controles ($p < 0,01$), observándose una sensibilidad de 91.7% y 63.6% de especificidad, sin embargo, alude que existen limitaciones en el uso de la saliva debido a factores externos como el método de recolección y el ensayo utilizado en la detección de la proteína.

Sin embargo, Agnello et al. (13), concluye en su estudio que los niveles de proteína tau son notablemente fueron más bajos en saliva que en LCR, donde se registraron valores medidos de 76 pg/mL para p-Tau en LCR, en comparación con 5.58 pg/mL respectivamente en saliva. Por lo cual, dichos hallazgos proponen que, aunque la saliva sea una opción menos invasiva para la detección del biomarcador de EA, su uso clínico es limitado en relación al LCR, esto debido a manipulación inadecuada del fluido.

Actualmente la progresión rápida de la enfermedad de Alzheimer es más común inclusive llega a representar un 30% de los pacientes, para lo cual Herden et al. (15) en su estudio encontró que la presenta de proteína tau se asoció mayoritariamente a pacientes con progresión de la enfermedad esto presenta un valor $p = 0,004$, por lo tanto, menciona que el uso de este biomarcador podría ayudar a predecir la progresión de la enfermedad en la EA. De igual forma, Niels et al. (16), obtuvo similares resultados al determinar los niveles de proteína tau en el LCR, los cuales se correlación con un deterioro cognitivo desde el origen o diagnóstico de la enfermedad ($r = 0,38$, $p < 0,05$) y sus tasas de progresión por año en los pacientes fueron significativas ($r = 0,56$, $p < 0,005$).

Delmotte et al. (17), demuestra correlación significativa entre la presencia de p-tau por medio de LCR, sin embargo demostró un descenso más lento de la función cognitiva de los pacientes con EA que dieron niveles altos de la proteína, esto a través de la aplicación de la prueba MMSE, valorado a los 36 meses de iniciado el estudio, obteniendo un valor $p < 0.05$. A su vez Moon et al. (18), en su estudio demostró niveles elevados de p-tau en LCR como por medio de métodos automatizados, para lo cual determinó que los niveles elevados de la misma pueden asociarse a pacientes con deterioro cognitivo leve que los sin deterioro.

Analizando el estudio de Cho et al. (19), destacó que un alto porcentaje de los pacientes con EA presentó depósitos significativos de P-tau en las regiones corticales, especialmente en el parietal, y que esta carga de tau-PET se correlaciona con el deterioro cognitivo. Esto subraya la importancia de la acumulación de P-tau en la progresión de la enfermedad, particularmente en pacientes más jóvenes y mujeres, quienes mostraron una mayor carga de tau-PET en comparación con otras poblaciones. Asimismo, Therriault, et al. (20) alude con sus resultados indicando que la p-tau, especialmente en los sitios de fosforilación p-tau217 y p-tau231, está más estrechamente relacionada con la acumulación de amiloide que con la agregación de tau en el cerebro. Esta asociación sugiere que los niveles elevados de p-tau podrían actuar como un marcador temprano de la patología amiloide en el curso de la EA, precediendo a la acumulación extensa de tau neurofibrilar en las primeras etapas. Así, el estudio recomienda cautela al interpretar los biomarcadores de p-tau en el contexto del modelo A/T/(N) de biomarcadores para Alzheimer

En el artículo de Wattmo et al. (21), se investigaron los niveles de p-tau y tau total (T-tau) en el líquido cefalorraquídeo (LCR), mencionando que los niveles elevados de p-tau se asociaron con una progresión cognitiva más rápida y mayor deterioro en las actividades de la vida diaria (AVD) en los pacientes portadores del alelo APOE $\epsilon 4$, lo que sugiere que p-tau podría actuar como un biomarcador importante en la evaluación del pronóstico cognitivo. La p-tau se destaca como un biomarcador que refleja la patología de los ovillos neurofibrilares característicos de la EA. La p-tau parece ser un marcador útil para identificar a los pacientes con un curso más agresivo de la enfermedad, especialmente aquellos que podrían beneficiarse de tratamientos futuros dirigidos específicamente contra la patología de tau. De esta manera, Libowitz et al. (22), explora la relación entre los volúmenes cerebrales en regiones específicas del cerebro y los niveles de amiloide y

tau en LCR, así como el rendimiento en pruebas neuropsicológicas. Aunque se esperaba que tanto niveles elevados de tau como niveles bajos de amiloide estuvieran asociados con una reducción en los volúmenes cerebrales en áreas como el hipocampo, prefrontal y cíngulo posterior, los resultados mostraron una asociación significativa únicamente con niveles reducidos de amiloide, mientras que la tau no demostró una relación significativa.

Por otro lado, Betthausen et al. (23), argumenta que en personas con acumulación de ambas proteínas (A+T+), se observó un declive cognitivo hasta tres veces más rápido en comparación con otros grupos (A-T-, A+T-, A-T+), indicando que la acumulación de amiloide y tau tiene un efecto sinérgico en la velocidad del deterioro. Además, se destaca que la tau en áreas como el hipocampo y la corteza entorrinal se correlaciona estrechamente con la carga de amiloide, lo que apoya el modelo de cascada amiloide-tau en etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer.

CONCLUSIONES

Al comparar la eficacia diagnóstica de la proteína P-tau en saliva y en líquido cefalorraquídeo para la detección de la enfermedad de Alzheimer, se identifican importantes limitaciones y recomendaciones. Si bien el LCR es actualmente el diagnóstico estándar debido a su sensibilidad y precisión, el procedimiento de obtención es invasivo y puede causar efectos secundarios, limitando su repetición para un monitoreo frecuente, se recomienda continuar los estudios para optimizar los métodos de detección y establecer puntos de corte más precisos. Asimismo, se sugiere utilizar ambos biomarcadores de manera complementaria, especialmente en entornos de monitoreo a largo plazo, para proporcionar una evaluación diagnóstica más completa y mejorada.

Establecer el punto de corte de P-tau en LCR y en saliva para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer presenta ciertas limitaciones y oportunidades de mejora. En el caso del LCR, el punto de corte es confiable y está bien definido, lo que permite una detección precisa de las alteraciones neuronales asociadas con la enfermedad. Sin embargo, en saliva, la determinación de un punto de corte presenta desafíos debido a la variabilidad de los niveles de P-tau entre individuos y factores externos que pueden influir en la concentración de la proteína. Esta variabilidad en saliva afecta la sensibilidad del diagnóstico y puede limitar su uso en etapas tempranas de la enfermedad. Para mejorar la utilidad de la saliva como herramienta de diagnóstico, se recomienda realizar investigaciones adicionales que permitan definir puntos de corte más precisos, teniendo en cuenta variables como edad, género y estado de salud general.

Al identificar el fluido biológico más sensible para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, el LCR se destaca por su alta sensibilidad, ya que proporciona un reflejo directo de los procesos neurodegenerativos en el cerebro. Sin embargo, la obtención de LCR requiere una punción lumbar, un procedimiento invasivo que puede causar incomodidad, efectos secundarios y dificultades logísticas, especialmente en estudios poblacionales o en pacientes que requieren evaluaciones frecuentes. La saliva, en cambio, es menos sensible, pero representa una opción no invasiva y de fácil acceso, lo cual es ventajoso para monitorear la progresión de la enfermedad y realizar estudios amplios. La principal limitación de la saliva radica en su menor precisión diagnóstica, que restringe su utilidad en la detección temprana. Para superar estas limitaciones, se recomienda utilizar el LCR en casos donde la precisión diagnóstica sea crucial, mientras que la saliva podría emplearse como método de seguimiento o en poblaciones donde la punción lumbar

no sea viable. Además, se sugiere que futuras investigaciones se centren en mejorar la sensibilidad de los biomarcadores en saliva, explorando su potencial como una herramienta complementaria para el diagnóstico temprano.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Institutes of Health. Hoja informativa sobre la enfermedad de Alzheimer | NIA [Internet]. 2023 [citado 17 mayo 2024]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/espanol/enfermedad-alzheimer/enfermedad-alzheimer>
2. Marín N. Patogenia de la Enfermedad de Alzheimer: hacia un cambio de paradigma. [Internet] 2022 [citado 17 de mayo 2024]. Disponible en: <https://addi.ehu.es/handle/10810/62541>
3. Barthélemy NR, Li Y, Joseph-Mathurin N, Gordon BA, Hassenstab J, Benzinger TLS, et al. A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease. *Nat Med.* [Internet] 2020 [citado 17 de mayo 2024]; 26(3):398–407. Disponible: [10.1038/s41591-020-0781-z](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0781-z)
4. Alzheimers Dement. 2022 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* [Internet] 2022 [citado 17 de mayo 2024]; 18(4):700–89. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35289055/>
5. Kinney J, Bemiller S, Murtishaw A, Leisgang A, et al. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv.* [Internet] 2018 [citado 17 de mayo 2024]; 4:575–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30406177/>
6. Alzheimer's Dement. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* [Internet] 2024 [citado 17 de mayo 2024]; 20(5):3708–821. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38689398/>
7. Ausó E, Gómez V, Esquiva G. Personalized Medicine Biomarkers for Alzheimer's Disease Early Diagnosis. [Internet] 2020 [citado 17 de mayo 2024]. 10(3):114. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32899797/>
8. Mirzaie A, Nasrollahpour H, Khalilzadeh B, Jamali A, et al. Cerebrospinal fluid: A specific biofluid for the biosensing of Alzheimer's diseases biomarkers. *TrAC - Trends Anal Chem.* [Internet] 2023 [citado 17 de mayo 2024]; 166. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2023.117174>
9. López R, Baquero M, Cuevas A, Martín N, et al. Valor pronóstico de los biomarcadores licuorales en el deterioro cognitivo leve debido a enfermedad de Alzheimer. *Neurología.* [Internet] 2023 [citado 17 de mayo 2024]; 38(4):262–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.07.026>
10. Santos G, Olave E, Pardi PC. Salivary Biomarkers in Alzheimer's Disease. [Internet] 2020 [citado 17 de mayo 2024]; 38(1):230–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022020000100230>
11. Thayná F. BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO DE LITERATURA. FASIPE CUIABÁ. [Internet] 2023 [citado 17 de mayo 2024]; 4(1):88–100. Disponible en: <http://104.207.146.252:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/699/TCC%20%20THAYN%c3%81%20LIVEIRA%20FLAUSINO.pdf?sequence=1&isAllo wed=y>
12. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* [Internet] 2021 [citado 17 de mayo 2024]; 372. Disponible: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
13. Agnello L, Giglio R, Del Ben F, Piccoli T, et al. Evaluation of core Biomarkers of Alzheimer's disease in saliva and plasma measured by chemiluminescent enzyme immunoassays on a fully automated platform. *Sci Rep* [Internet]. 2024 [citado 06

- de noviembre];14(1):1–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66923-z>
14. Sabaei M, Rahimian S, Haj Mohamad Ebrahim Ketabforoush A, et al. Salivary levels of disease-related biomarkers in the early stages of Parkinson's and Alzheimer's disease: A cross-sectional study. *IBRO Neurosci Reports* [Internet]. 2023 [citado 06 de noviembre 2024]; 14:285–92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36942319/>
 15. Herden J, Hermann P, Schmidt I, Dittmar K, et al. Comparative evaluation of clinical and cerebrospinal fluid biomarker characteristics in rapidly and non-rapidly progressive Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther* [Internet]. 2023 [citado 06 de noviembre 2024]; 15(1):1–12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37349779/>
 16. Hansen N, Juhl A, Grenzer I, Hirschel S, et al. Cerebrospinal Fluid Total Tau Protein Correlates With Longitudinal, Progressing Cognitive Dysfunction in Anti-Neural Autoantibody-Associated Dementia and Alzheimer's Dementia: A Case–Control Study. *Front Immunol.* [Internet] 2022 [citado 06 de noviembre 2024]; 13:1–10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35309366/>
 17. Wattmo C, Blennow K, Hansson O. Cerebro-spinal fluid biomarker levels : phosphorylated tau (T) and total tau (N) as markers for rate of progression in Alzheimer ' s disease. [Internet] 2020 [citado 07 de noviembre 2024]; 20(1):1–12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31918679/>
 18. Moon S, Kim S, Mankhong S, Choi SH, et al. Alzheimer's cerebrospinal biomarkers from Lumipulse fully automated immunoassay: concordance with amyloid-beta PET and manual immunoassay in Koreans: CSF AD biomarkers measured by Lumipulse in Koreans. *Alzheimer's Res Ther.* [Internet] 2021 [citado 07 de noviembre 2024]; 13(1):1–12. Disponible en: [10.1186/s13195-020-00767-3](https://doi.org/10.1186/s13195-020-00767-3)
 19. Marksteiner J, Defrancesco M, Humpel C. Saliva tau and phospho-tau-181 measured by Lumipulse in patients with Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* [Internet] 2022 [citado 07 de noviembre 2024]; 14: 1–11. Disponible en: [10.3389/fnagi.2022.1014305](https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1014305)
 20. Therriault J, Vermeiren M, Servaes S, Tissot C, et al. Association of Phosphorylated Tau Biomarkers With Amyloid Positron Emission Tomography vs Tau Positron Emission Tomography. [Internet] 2023 [citado 07 de noviembre 2024]; 80(2):188–99. Disponible en: [10.1001/jamaneurol.2022.4485](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.4485)
 21. Delmotte K, Schaeferbeke J, Poesen K, Vandenberghe R. Prognostic value of amyloid/tau/neurodegeneration (ATN) classification based on diagnostic cerebrospinal fluid samples for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther.* [Internet] 2021 [citado 07 de noviembre 2024]; 13(1):1–13. Disponible en: [10.1186/s13195-021-00817-4](https://doi.org/10.1186/s13195-021-00817-4)
 22. Libowitz M, Wei K, Tran T, Chu K, et al. Regional brain volumes relate to Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers and neuropsychometry : A cross-sectional , observational study. [Internet] 2021 [citado 07 de noviembre 2024]; 16(7): 1–9. Disponible en: [10.1371/journal.pone.0254332](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254332)
 23. Betthausen T, Kosciuk R, Jonaitis E, Allison S, et al. Amyloid and tau imaging biomarkers explain cognitive decline from late middle-age. [Internet] 2020 [citado 07 de noviembre 2024]; 143(1): 320–35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31886494/>
 24. Risk of bias tools. Risk of bias tools - robvis (visualization tool) [Internet]. [Internet] 2021 [citado 07 de noviembre 2024]. Disponible en: <https://www.riskofbias.info/welcome/robvis-visualization-tool>

ANEXOS

#	BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTOR	AÑO	PAÍS	URL O DOI	INCLUIDO	EXCLUIDO	MOTIVO DE LA EXCLUSIÓN	TIPO DE ESTUDIO REALIZADO	SESGO	OBJETIVO	METODOLOGÍA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
1	Pubmed	A data-driven study of Alzheimer's disease related amyloid and tau pathology progression	Leon M Aksman et al	2023	Estados Unidos	10.1093/cerebro/awad232	X			Estudio observacional	ROBVIS	Investigar la existencia de múltiples patrones espacio-temporales de progresión de A β y tau utilizando PET in vivo de la Iniciativa de Neuroimagen de la Enfermedad de Alzheimer (ADNI) y medidas neuropatológicas post-mortem del Religious Orders Study y los estudios del Rush Memory and Aging Project (ROSMAP).	Participantes: 3751 inscritos Agrupación: se establecieron participantes asignados de manera aleatoria Grupo 1: 1338 muertos Grupo 2: 2413 participantes Instrumento: estudio de ROSMAP y ADNI	El grupo de amiloide temprano aleatorio fue el único grupo en el que encontramos un aumento de la acumulación de tau, en mayor proporción en las mujeres.	En el subtipo 'amiloide primero', el A β generalizado en todo el neocórtex y el MTL precede a la tau neocortical. Esto apoya la idea de que una interacción espacial y temporalmente localizada entre A β y tau relacionada con la edad en el MTL (Fig. 2C y D) puede desencadenar la propagación de tau más allá del MTL.
2	Pubmed	Saliva tau and phospho-tau-181 measured by Lumipulse in patients with Alzheimer's disease	Marksteiner Josef et al	2022	Austria	10.3389/fnagi.2022.1014305	X			Estudio casos y controles	ROBVIS	Determinar posibles biomarcadores para diagnosticar las etapas clínicas y preclínicas de la EA en la saliva.	Participantes: 321 Agrupación: participantes con deterioro cognitivo con diagnóstico clínico de deterioro cognitivo leve (DCL) o demencia por EA de < 65 años. Grupo 1: 243 seleccionados para beta amiloide Grupo 2: 78 para p-tau participantes Instrumento: escáneres de Florbetaben para distinguir a los participantes con deterioro cognitivo	El 72% de los pacientes con EAE clínica fueron positivos tanto para la PET de amiloide como para la de tau. Los pacientes amiloide positivos con EOAD tenían una señal alta de tau-PET en todas las regiones corticales. En la EOAD, la tau-PET midió la relación entre la PET-amiloide y el MMSE. Entre los pacientes con EOAD, el inicio más temprano y el sexo femenino se asociaron con un mayor tau-PET.	Los datos de LEADS enfatizan la importancia de los biomarcadores para mejorar la precisión diagnóstica en la EOAD. La unión avanzada de tau-PET al inicio del estudio podría tener implicaciones para las estrategias terapéuticas en pacientes con EOAD.
3	Pubmed	T1 and FLAIR signal intensities are related to tau pathology in dominantly inherited Alzheimer disease	Farzaneh Rahmani et al	2023	Estados Unidos	10.1002/hbm.26514		X	NO RELACIONADO CON EL TEMA	Estudio observacional	ROBVIS	Analizar si la herencia dominante proviene de los progenitores de manera general o específica en ambos sexo que dependa de su engendro.	Se incluyeron los siguientes grupos en este estudio: controles sanos (grupo 1, n = 27), pacientes con DCL (grupo 2, n = 45), pacientes con demencia EA (grupo 3, n = 44) y pacientes depresivos sin deterioro cognitivo marcado (grupo 4, n = 31). Para el estudio ciego, se recogieron otras 21 muestras de saliva de controles sanos y pacientes con demencia EA o DCL mayores de 60 años en la clínica de memoria de la Clínica Universitaria de Psiquiatría de Innsbruck en julio de 2022. Todos los pacientes completaron una evaluación clínica y neuropsicológica que incluía subpruebas de la batería "Consortio para establecer un registro para la enfermedad de Alzheimer", así como el MMSE.	Las diferencias de grupo en las métricas de intensidad entre los portadores de mutaciones y los no portadores, se vio en conjunto con biomarcadores presentes tanto por la edad como el sexo, siendo indicativo de la población masculina.	Las técnicas cuantitativas de resonancia magnética permiten la evaluación indirecta de las propiedades intrínsecas del tejido cerebral, como el contenido de mielina y hierro y la densidad sináptica, por lo que su método es de prevención.

4	Pubmed	Longitudinal cerebrospinal fluid measurements show glial hypo- and hyperactivation in predementia Alzheimer's disease	Kaja Nordengen et al	2023	Estados Unidos	10.1186/s12974-023-02973-w	X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA	Estudio observacional	ROBVIS	Evaluar en estudios clínicos longitudinales que incluyan biomarcadores negativos, controles sanos y casos con patología de EA establecida.	Participantes: 535 Agrupación: participación únicamente de individuos con riesgo. Grupo 1: 213 entre 1 y 6 años de progresión de EA Grupo 2: 322 entre 2 y 8 años Instrumento: análisis transversal de individuos sanos y lineal con patología.	Los participantes eran más jóvenes que los casos patológicos (entre 5 y 8 años en promedio). Los grupos (68,75%) y (74,35%) tuvieron mayores frecuencias de genotipos APOE-ε4 que el grupo (33,33%), mientras que el (38,61%) tuvieron frecuencias similares a las del grupo CN A.	La hipoactivación e hiperactivación glial a lo largo del continuo de la EA predemencial sugiere una interacción glial alterada con la patología de Ab y tau, y puede requerir tratamientos diferenciales, dependiendo de la etapa y los patrones de activación específicos del paciente.
5	Pubmed	Association of Phosphorylated Tau Biomarkers With Amyloid Positron Emission Tomography vs Tau Positron Emission Tomography	José Theriault et al	2022	Canadá	10.1001/jama.neurol.2022.4485	X		Investigación Original	ROBVIS	Determinar si los biomarcadores de líquido cefalorraquídeo (LCR) y p-tau plasmático reflejan preferentemente la β-amiloidosis cerebral o la agregación de ovillos neurofibrilares medidos con tomografía por emisión de positrones (PET).	Participantes: 253 Agrupación: pacientes aleatorizados. Grupo 1: 235 con p-tau Grupo 2: 18 B-amiloides Instrumento: TRIAD fue un estudio unicéntrico y ADNI fue un estudio multicéntrico.	Asociaciones entre la p-tau181, la p-tau217, la p-tau231 y la p-tau235 del LCR con PET amiloide y con PET tau en la cohorte TRIAD. Las p-tau231 y p-tau217 del LCR tuvieron las asociaciones más fuertes con la PET amiloide en toda la corteza cerebral. Se observaron correlaciones más bajas en la corteza cerebral para el LCR p-tau181, p-tau217, p-tau231 y p-tau235 con tau PET.	Los resultados de este estudio transversal de 2 cohortes observacionales sugieren que los biomarcadores de p-tau reflejan mejor la concentración de placas de β amiloide que la patología cerebral de tau cuantificada con PET.
6	Pubmed	Clarifying the association of CSF Aβ, tau, BACE1, and neurogranin with AT(N) stages in Alzheimer disease	Sylvain Lehmann et al	2024	Estados Unidos	10.1186/s13024-024-00755-3	X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA	Artículo de investigación	ROBVIS	Comprender la transición entre estas diferentes etapas es un desafío importante, especialmente en vista del reciente desarrollo de la terapia modificadora de la enfermedad.	Participantes: 238 Agrupación: pacientes aleatorizados. Grupo 1: 23 con p-tau Grupo 2: 215 B-amiloides Instrumento: estudio observacional con cohorte BALTAZAR	LCR Aβ42 disminuyó progresivamente con el continuo de DA pasando del perfil A + T + N +. Por otro lado, Tau y pTau181 aumentaron progresivamente con la enfermedad. La transición final de A + T + N - a A + T + N + condujo a un fuerte aumento en los niveles de Aβ38, Aβ42 y sAPP.	La transición temprana a un fenotipo A + (A + T - N -) afecta principalmente a la función sináptica. La aparición de T+ y luego de N+ se asocia a un aumento significativo y progresivo de los biomarcadores patológicos de la enfermedad de Alzheimer.

7	Pubmed	Tear biomarkers for Alzheimer's disease screening and diagnosis (the TearAD study): design and rationale of an observational longitudinal multicenter study	Nienke van de Sande et al	2023	Estados Unidos	10.1186/s12883-023-03335-y	X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA	Estudio observacional	ROBVIS	Utilizar el líquido lagrimal como una fuente potencial de biomarcadores de EA. En informes anteriores, demostramos que los biomarcadores de AD beta-amiloide y tau, son medibles en el líquido lagrimal y se asocian con la gravedad de la enfermedad y la neurodegeneración	Participantes: 150 Agrupación: pacientes aleatorizados. Grupo 1: 50 sanos Grupo 2: 50 deterioro cognitivo subjetivo Grupo 3: 50 deterioro cognitivo leve Instrumento: estudio observacional longitudinal multicéntrico	Recientemente demostramos que Aβ38, Aβ40 y Aβ42, tau total (t-tau) y tau fosforilada (p-tau) son detectables en el líquido lagrimal, mientras que los niveles de p-tau lagrimal solo fueron detectables en pacientes con anemia de células falciformes, deterioro cognitivo leve y demencia por EA, pero no en controles sanos.	La recolección de líquido lagrimal también tiene el potencial de ser utilizada con fines de detección, debido a su naturaleza mínimamente invasiva.
8	Pubmed	Prepandemic Alzheimer Disease Biomarkers and Anxious-Depressive Symptoms During the COVID-19 Confinement in Cognitively Unimpaired Adults	Muge Akinci et al	2022	Estados Unidos	10.1212/WNL.0000000000200948	VERDADERO	NO SE RELACIONA CON EL TEMA	Estudio observacional	ROBVIS	Investigar las asociaciones de los biomarcadores relacionados con la EA y los factores sociodemográficos con las puntuaciones HADS durante el confinamiento.	Participantes: 921 Agrupación: pacientes aleatorizados. Grupo 1: 254 con biomarcadores de EA Instrumento: estudio retrospectivo con escala de HADS	Los resultados fueron independientes de las variables relacionadas con el estrés y los cambios en el estilo de vida. El análisis estratificado reveló que las asociaciones fueron impulsadas principalmente por mujeres.	En general, nuestros hallazgos mostraron un efecto negativo del confinamiento por COVID-19 en la salud mental de las personas con un mayor riesgo de EA y respaldan el vínculo entre la sintomatología neuropsiquiátrica.
9	Pubmed	Prospective longitudinal atrophy in Alzheimer's disease correlates with the intensity and topography of baseline tau-PET	Renaud La Joie et al	2020	Canadá	10.1126/scitranslmed.aau5732	X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA	Estudio observacional	ROBVIS	Comprender la dinámica de los dos principales características distintivas de la enfermedad de Alzheimer (EA), la proteína tau y la β-amiloide, en el cerebro podría permitir un mejor manejo de la enfermedad.	Participantes: 32 Agrupación: pacientes aleatorizados. Grupo 1: 32 con biomarcadores de EA Instrumento: escala clínica CDS.	Los análisis cuantitativos mostraron que la intensidad global de la señal de tau-PET, pero no de β-amiloide-PET, predijo la tasa de atrofia posterior, independientemente del grosor cortical basal.	La patología de tau es un importante impulsor de la neurodegeneración local y destacan la relevancia de la tau-PET como herramienta de medicina de precisión.

10	Pubmed	Association of sex and APOE ε4 with brain tau deposition and atrophy in older adults with Alzheimer's disease	Shaozhen Yan et al	2020	Estados Unidos	10.7150/thno.48522	X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA	Estudio observacional	ROBVIS	<p>Evaluar la asociación del sexo y el alelo ε4 de la apolipoproteína E (APOE) con el depósito y atrofia de tau cerebral en adultos mayores con enfermedad de Alzheimer (EA) mediante 18F-AV-1451 Tomografía por emisión de positrones (PET) y resonancia magnética (RMN).</p>	<p>Participantes: 1451 Agrupación: pacientes aleatorizados. Grupo 1: 1229 mujeres con EA Grupo 2: 222 hombres con EA Instrumento: escala estandarizada SUVR</p>	<p>Las mujeres portadoras de APOE ε4 (FAC) tuvieron un aumento significativo SUVRs en las regiones temporal lateral, parietal, cingulada posterior, temporal, mientras que los hombres volumen menor.</p>	<p>Entre los ancianos con EA, el sexo modificó los efectos del alelo APOE ε4 sobre la deposición de tau específica de la región y el volumen de materia gris.</p>
----	--------	---	--------------------	------	----------------	--------------------	---	-----------------------------	-----------------------	--------	--	---	---	---

11	Pubmed	Association of tear fluid amyloid and tau levels with disease severity and neurodegeneration	Marlies Gijs et al	2021	Estados Unidos	10.1038/s41598-021-01993-x	X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA	Estudio observacional	ROBVIS	<p>Exploramos si los péptidos beta-amiloide (AB38, AB40 y AB42), t-tau y p-tau están presentes en el líquido lagrimal y si se pueden encontrar diferencias entre pacientes con deterioro cognitivo y controles sanos.</p>	<p>Participantes: 56 Agrupación: pacientes aleatorizados. Grupo 1: 22 anemia falciforme Grupo 2: 34 demencia solamente Instrumento: puntuación del Mini-Mental State Examination (MMSE).</p>	<p>Los niveles de líquido lagrimal de AB38, AB40, AB42 y t-tau fueron mayores en los pacientes en comparación con HC, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los niveles de p-tau en el líquido lagrimal no difirieron entre los grupos de pacientes.</p>	<p>En el plasma la intercorrelación entre las tres especies AB en el líquido lagrimal se asemeja a ambos LCR así como el plasma, mientras que no hubo correlación entre los niveles de t-tau entre el líquido lagrimal y el líquido cefalorraquídeo.</p>
----	--------	--	--------------------	------	----------------	----------------------------	---	-----------------------------	-----------------------	--------	---	--	--	--

1 2	Pubmed	Cerebro-spinal fluid biomarker levels: phosphorylated tau (T) and total tau (N) as markers for rate of progression in Alzheimer's disease	Carina Wattmo et al	2020	Canadá	10.1186/s12883-019-1591-0	X		Estudio observacional	ROBVIS	Investigamos las posibles asociaciones entre los niveles de tau fosforilado (P-tau) y tau total (T-tau) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) con la respuesta a corto plazo al tratamiento con inhibidores de la colinesterasa (ChEI)	Participantes: 129Agrupación: pacientes aleatorizados. Grupo 1: Todos se sometieron a punción lumbarInstrumento: analizaron con tecnología xMAP.	Se observó un mayor porcentaje de pacientes globalmente mejorados/sin cambios en el grupo A+ T-(N)- después de 12, 30 y 36 meses de tratamiento con ChEI, pero no en otras evaluaciones. En los portadores de apolipoproteína E (APOE) ε4, se encontraron relaciones lineales entre un mayor deterioro cognitivo/año y una mayor tau	La variedad de patrones de biomarcadores de LCR que pueden acompañar a la enfermedad puede contribuir al desafío de interpretar los biomarcadores y mejorar la certeza diagnóstica en la rutina clínica.
1 3	Pubmed	Associations between type 2 diabetes and plasma biomarkers of Alzheimer's disease in the Health and Aging Brain Health and Aging Study: Health Disparities (HABS-HD).	Fang Yu et al	2024	Estados Unidos	DOI: 10.1186/s13195-023-01249-y	X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA	Estudio observacional	ROBVIS	Examinar las asociaciones de los biomarcadores sanguíneos de T2D y EA y las diferencias en estas asociaciones entre los mexicoamericanos y los blancos no hispanos.	Participantes: 2076 Agrupación: pacientes aleatorizados mayor a 50 años Grupo 1: 1522 para t-tau, y 1570 para NfI Instrumento: sistema StarPlus automatizado personalizado (Hamilton Robotics).	NIL indica degeneración axonal subcortical de gran calibre. Se han establecido niveles plasmáticos elevados de NIL en la EA, asociación positiva entre los tres indicadores de T2D y el NIL plasmático es consistente con la evidencia existente que utilizó biomarcadores de imagen de neurodegeneración.	Estos hallazgos indican que el control adecuado y crónico de la diabetes tipo 2 puede ser particularmente beneficioso para mitigar la neurodegeneración en los mexicoamericanos, lo que debe probarse más a fondo.
1 4	Pubmed	Comparative evaluation of clinical features and cerebrospinal fluid biomarkers in rapidly and non-rapidly progressive Alzheimer's disease.	Janne Marieke Herden et al	2023	Estados Unidos	10.1371/journal.pone.0295750	X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA	Estudio observacional	ROBVIS	Identificar y caracterizar distintos perfiles clínicos y de laboratorio en pacientes con no rpAD y rpAD, los cuales se diferenciaron por la tasa de caída anual de las puntuaciones del MMSE	Participantes: 228 Agrupación: pacientes aleatorizados Grupo 1: se incluyeron todos en evaluación Instrumento: escala sintomática MMES	La disminución de la relación Aβ en el LCR o la positividad de amiloide-PET indicaron A+; La T+ se definió por la elevación de la pTau en LCR. Ambas categorías de biomarcadores estaban disponibles y eran positivas (A+ /T+) en n = 117 pacientes con EA	Realizamos los análisis antes mencionados en un subgrupo de pacientes con EA que fueron positivos para la patología amiloide y tau relacionada con la EA según el sistema A/T/N para mejorar aún más la precisión diagnóstica y la homogeneidad de la cohorte.

1 5	Pubmed	Regional brain volumes are related to cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease and neuropsychometry: a cross-sectional observational study.	Mark R Libowitz et al	2021	Estados Unidos	10.1371/journal.pone.0254332	X	Estudio observacional transversal	ROBVIS	Evaluación automatizada de los volúmenes cerebrales en la resonancia magnética puede predecir la presencia de líquido cefalorraquídeo, niveles anormales de β -amiloide42 y proteína Tau	<p>Participantes: 113</p> <p>Agrupación: pacientes cognitivamente enfermos y sanos</p> <p>Grupo 1: se incluyeron todos en evaluación</p> <p>Instrumento: resonancia magnética</p>	<p>Los volúmenes cerebrales regionales se ajustaron primero para eliminar la influencia del sexo (masculino = 0, femenino = 1), el tipo de escáner (3T = 0, 1,5T = 1).</p>	<p>Determinar si el LCR AB42 o los niveles de Tau se asociaron con los volúmenes del hipocampo, la corteza prefrontal, el precúneo, el cíngulo posterior o el lóbulo occipital.</p>
--------	--------	--	-----------------------	------	----------------	------------------------------	---	-----------------------------------	--------	--	---	--	---

1 6	Pubmed	Prognostic value of amyloid/tau/neurodegeneration (ATN) classification based on cerebrospinal fluid diagnostic specimens for Alzheimer's disease.	Koen Delmotte et al	2021	Estados Unidos	10.1186/s13195-021-00817-4	X	Estudio observacional	ROBVIS	Investigar el valor pronóstico de una clasificación de ATN basada en el líquido cefalorraquídeo (LCR) para el deterioro cognitivo posterior durante los 3 años posteriores a la punción lumbar en un entorno clínico de la vida real.	<p>Participantes: 228 edad entre 67 a 85 años</p> <p>Agrupación: pacientes cognitivamente enfermos y sanos</p> <p>Grupo 1: se incluyeron todos en evaluación</p> <p>Instrumento: MMSE</p>	<p>La diferencia significativa más temprana se observó en la clase A+T+/N+ a los 12 meses después del inicio del estudio. El efecto de la clase ATN en el deterioro cognitivo futuro se confirmó para un conjunto diferente de umbrales de LCR.</p>	<p>La clasificación de ATN basada en biomarcadores de LCR tiene un valor pronóstico estadísticamente significativo y clínicamente relevante para el curso del deterioro cognitivo en un período de 3 años en un entorno de práctica clínica.</p>
--------	--------	---	---------------------	------	----------------	----------------------------	---	-----------------------	--------	---	---	---	--

17	Pubmed	Localization of pathogenic variants in PSEN1 affects the progression of cognitive, clinical, and neurodegenerative measures in autosomal dominant Alzheimer's disease	Stephanie A Schultz et al	2023	Estados Unidos	10.3233/JAD-231425	X		estudio observacional	ROBVIS	Determinar las diferencias en las medidas clínicas, cognitivas y de biomarcadores entre los grupos NC, TM y CY. Si bien se encontró que tanto los grupos CY como los de TM tenían un Aβ similarmente elevado en comparación con NC.	Participantes: 135 Agrupación: pacientes portadores Grupo 1: 119 con seguimiento Instrumento: MMSE	Tanto el grupo TM como el CY demostraron puntuaciones MMSE significativamente más bajas con un aumento de EYO en comparación con el grupo NC.	Con respecto al deterioro clínico y cognitivo, observamos que en el CDR-SB tanto en el grupo CY como en el de MT comenzaron a divergir de NC en una EYO similar y que los grupos de CY y TM tenían una edad similar de inicio de los síntomas familiares.
18	Pubmed	Association of loneliness with functional connectivity MRI, β-amyloid PET and Tau PET Neuroimaging markers of vulnerability for Alzheimer's disease.	Amanda Zhao et al	2024	Estados Unidos	DOI:10.1186/s13195-021-00817-6	X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA	Estudio observacional	ROBVIS	Evaluar si la soledad se asoció con marcadores avanzados de neuroimagen de la EA mediante datos de neuroimagen de participantes sin demencia del Framingham Heart Study (FHS).	Participantes: 381 edad de 58 años Agrupación: pacientes aleatorios con la edad Grupo 1: 17 solitario Grupo 2: 364 Instrumento: Resonancia magnetica funcional	No se observó asociación entre el estado de soledad y los cambios en la red. De los 424 participantes (edad media 58 años [DE = 10]) que cumplían los criterios de inclusión para los análisis PET, el 5% (21/424) se sentían solos	No se encontró que la soledad se asociara con nuestras principales medidas de imagen de interés: conectividad dentro de la red DMN, FLR y Aβ precuneal, y tau amigdalal, entorrinal y rinal.

19	Pubmed	Relevance of minor neuropsychological deficits in patients with subjective cognitive impairment.	Melina Stark et al	2023	Canadá	DOI: 10.1212/WNL.000000000000207844	X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA	Estudio observacional	ROBVIS	Determinar la relevancia de los déficits neuropsicológicos menores (MNPD) en pacientes con deterioro cognitivo subjetivo (SCD) con respecto a los niveles de biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer.	Participantes: 672 edad de 70 años Agrupación: pacientes aleatorios con la edad Grupo 1: 384 mujeres Grupo 2: 326 hombres Instrumento: estudio observacional DZNE	Imágenes hiperespectrales de la retina para detectar la patología de la EA (utilizando la lectura visual de Aβ- y tau-PET como estándar de referencia) y para detectar el deterioro cognitivo.	son un factor de riesgo para la progresión clínica relacionada con la EA en pacientes cognitivamente normales que buscan asesoramiento médico debido a la enfermedad de células falciformes.
----	--------	--	--------------------	------	--------	-------------------------------------	---	-----------------------------	-----------------------	--------	---	--	--	--

20	Pubmed	Rationale and design of the BeyeOMARKER study: prospective evaluation of blood and ocular biomarkers for early detection of Alzheimer's disease pathology in the ophthalmology clinic.	Ilse Bader et al	2024	Estados Unidos	DOI: 10.1186/s13195-024-01545-1	X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA	Estudio observacional	ROBVIS	Realización de p-tau217 plasmática y la obtención de imágenes hiperespectrales de la retina para detectar la patología de la EA (utilizando la lectura visual de Aβ- y tau-PET como estándar de referencia) y para detectar el deterioro cognitivo.	Participantes: 100 Agrupación: pacientes aleatorios con la edad Grupo 1: todos se incluyeron Instrumento: estudio BeyeOMARKER	La cohorte BeyeOMARKER + (n = 150), compuesta por 100 participantes positivos en plasma p-tau217 y 50 controles negativos emparejados seleccionados de la cohorte BeyeOMARKER, se someterá además a Aβ-PET y tau-PET, resonancia magnética.	Preveamos que el estudio BeyeOMARKER demostrará la viabilidad de la detección temprana de la enfermedad de Alzheimer basada en biomarcadores basados en la sangre y los ojos en entornos de cribado alternativos, y mejorará nuestra comprensión de la conexión ojo-cerebro.
----	--------	--	------------------	------	----------------	---------------------------------	---	-----------------------------	-----------------------	--------	---	--	---	--

2 1	Pubmed	Cerebrospinal fluid total tau protein correlates with longitudinal and progressive cognitive dysfunction in antineuronal autoantibody-associated dementia and Alzheimer's dementia: a case-control study	Niels Hansen et al	2022	Estados Unidos	DOI: 10.3389/fimmu.2022.837376	X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA	Estudio observacional	ROBVIS	Analizar los marcadores de neurodegeneración y su relación con la disfunción cognitiva progresiva en NABD y EA para probar herramientas que diferencien estas dos formas de demencia antes de las pruebas de autoanticuerpos neuronales.	Participantes: 28 con enfermedad de Alzheimer Agrupación: pacientes aleatorios con la edad Grupo 1: todos se incluyeron Instrumento: criterios clínicos y MMSE	Los niveles totales de proteína tau en LCR se correlacionaron con el deterioro cognitivo desde el inicio de la enfermedad ($r = 0,38$, $p < 0,05$) y las tasas de progresión anual ($r = 0,56$, $p < 0,005$) en todos los pacientes.	La proteína tau total puede ser una herramienta diagnóstica adicional con la que diferenciar la demencia asociada a los antineuronales de la EA si investigaciones adicionales confirman estos hallazgos de prueba de concepto en cohortes de pacientes más grandes.
--------	--------	--	--------------------	------	----------------	-----------------------------------	---	-----------------------------	-----------------------	--------	--	---	--	--

2 2	Pubmed	Phospho-tau with tau-PET below threshold predicts increased rates of tau accumulation in amyloid-positive individuals	Colin Groot et al	2023	Estados Unidos	DOI: 10.1093/cerebro/awac329	X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA	Estudio observacional	ROBVIS	Explicar por el riesgo cardiovascular o las diferencias en los estadios clínicos. Estas diferencias raciales se deben tener en cuenta en las interpretaciones clínicas	Participantes: 770 con enfermedad de Alzheimer Agrupación: pacientes aleatorios con la edad Grupo 1: todos se incluyeron Instrumento: escáner digital Discovery MI (GE Healthcare).	Los individuos con β amiloide positivo (A+) se clasificaron en grupos de biomarcadores en función de los puntos de corte para la PET anormal de LCR p-tau217 y 18F-RO948 (Tau), dando lugar a grupos de individuos tau-concordantes-negativos (A+P-T-; $n = 30$).	La P tau-PET dentro de regiones individuales que se identificaron recientemente para mostrar un orden temporal de anomalía en un esquema de estadificación de tau-PET.
--------	--------	---	-------------------	------	----------------	---------------------------------	---	-----------------------------	-----------------------	--------	--	--	--	--

2 3	Pubmed	Association of Alzheimer's disease biomarkers in plasma and cerebrospinal fluid with race and the role of genetic ancestry, vascular comorbidities, and neighborhood factors	Ihab Hajjar et al	2022	Estados Unidos	DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.35068	X	NO SE RELACION A CON EL TEMA	Estudio observacional	ROBVIS	Verificar el valor pronóstico en la EP temprana y que el cambio dinámico de estos marcadores, y envejecimiento saludable.	Participantes: 617 con enfermedad de Alzheimer Agrupación: pacientes aleatorios con la raza Grupo 1: blancos, Grupos 2: afroamericanos Instrumento: escáner digital Discovery MI (GE Healthcare).	los resultados principales fueron el β amiloide (A β) 42, A β 40, tau181 fosforilado (p-tau181) y luz de neurofilamentos. Se utilizaron modelos lineales generales para las comparaciones clave.	Este estudio transversal utilizó datos de los participantes del Programa de Investigación sobre el Cerebro, el Estrés, la Hipertensión y el Envejecimiento (B-SHARP), un estudio observacional realizado en el área metropolitana de Atlanta.
--------	--------	--	-------------------	------	----------------	--	---	------------------------------	-----------------------	--------	---	--	---	---

2 4	Pubmed	Evolution of cerebrospinal fluid biomarkers in early Parkinson's disease.	David J Irwin et al	2020	Estados Unidos	DOI: 10.1002/ana.25811	X	NO SE RELACION A CON EL TEMA	Estudio observacional	ROBVIS	Analizamos el perfil longitudinal de los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR) de la enfermedad de Alzheimer (EA) en la enfermedad de Parkinson (EP) temprana en comparación con los controles sanos (HC) y probamos los biomarcadores basales del LCR para la predicción del deterioro clínico de la EP.	Participantes: 157 con enfermedad de Alzheimer Agrupación: pacientes aleatorios con la raza Grupo 1: todos los pacientes afectados Instrumento: escala de PPMI.	Encontramos que los pacientes con EP tenían menor t-tau en LCR (mediana = 157,7 pg/mL; rango = 80,9-467,0); p-tau (mediana = 13,4 pg/mL; rango = 8,0-40,1) y A β 42 (mediana = 846,2 pg/mL; rango = 238,8-3,707,0) que los HC al inicio del estudio (mediana de t-tau en LCR = 173,5 pg/mL).	los sugieren que los biomarcadores basales de la enfermedad de Alzheimer en el LCR pueden tener valor pronóstico en la EP temprana y que el cambio dinámico de estos marcadores
--------	--------	---	---------------------	------	----------------	---------------------------	---	------------------------------	-----------------------	--------	---	--	--	---

2 5	Pubmed	Sex-specific modulation of β -amyloid in tau phosphorylation underlies more rapid accumulation of tangles in females	Yi-Ting Wang et al	2024	Estados Unidos	DOI: 10.1093/cerebro/awad397	X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA	Estudio observacional	ROBVIS	Evaluación de imagen multimodal basal, que incluyó resonancia magnética y PET, con radioligandos dirigidos a las placas A β y los ovillos de tau, respectivamente.	Participantes: 157 con enfermedad de Alzheimer Agrupación: pacientes aleatorios con la raza Grupo 1: todos los pacientes afectados Instrumento: escala de ADNI y TRIAD	La mayor prevalencia de demencia estandarizada por edad en mujeres [proporción mujer-hombre = 1,69 (1,64-1,73)] que se muestra en el reciente informe sobre la carga mundial de morbilidad de 2022	Finalmente, la triple interacción entre el sexo femenino, A β y el LCR p-tau181 se reveló como un predictor significativo de acumulación acelerada de tau en la visita de seguimiento a los 2 años.
2 6	Pubmed	Clinical value of longitudinal serum neurofilament light chain in prodromal genetic frontotemporal dementia.	Lucia A A Giannini et al	2023	Estados Unidos	DOI: 10.1212/WNL.000000000207581	X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA	Estudio observacional	ROBVIS	Identificar a los portadores de variantes patogénicas de la demencia frontotemporal genética (DFT) que se acercan a la conversión prodrómica.	Participantes: 234 por variantes genéticas Agrupación: pacientes de manera aleatoria Grupo 1: pacientes con cromosomas alterados Instrumento: conversión genética	El cambio longitudinal anualizado de NfL solo fue significativamente mayor en los participantes que se convirtieron (frente a los participantes que no lo hicieron) 0-1,5 años después de la conversión (beta = 1,2, SE = 0,3, p = 0,001).	El aumento de la NfL discrimina a los individuos que se convierten a DFT prodrómica de los que no lo hacen, lo que precede a una pérdida significativa de volumen de la RMN frontotemporal.
2 7	Pubmed	Postoperative changes in cognition and cerebrospinal fluid: biomarkers of neurodegenerative diseases.	Miles Berger et al	2023	Estados Unidos	DOI: 10.1002/acn3.51499	X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA	Ensayo controlado aleatorizado	ROBVIS	Determinar la relación entre los cambios postoperatorios en la cognición y los niveles de tau, p-tau-181p o A β cerebrospinal (LCR) después de una cirugía no cardíaca no neurológica en adultos mayores.	Participantes: 110 pacientes con cirugía aleatoria Grupo 1: completos los pacientes Instrumento: clínica	No hubo cambios significativos desde antes hasta 24 h o 6 semanas después de la cirugía en la tau del LCR (mediana [mediana de la desviación absoluta] de cambio antes de las 24 h: 0,00 [4,36] pg/mL, p = 0,853; cambio antes de las 6 semanas: -1,21 [3,98] pg/mL, p = 0,827).	Es poco probable que los cambios neurocognitivos después de la cirugía no cardíaca y no neurológica en la mayoría de los adultos mayores cognitivamente sanos que viven en la comunidad estén relacionados con cambios postoperatorios en la neuropatología de la EA

28	Pubmed	Obesity-associated neurodegeneration pattern mimics Alzheimer's disease in observational cohort study	Filip Morys et al	2023	Estados Unidos	DOI: 10.3233/JAD-220535	X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA	Estudio observacional	ROBVIS	Comparamos los patrones de atrofia cerebral y la acumulación de proteínas amiloides-β/tau en la obesidad y la EA utilizando una muestra de más de 1.300 individuos.	Participantes: 1300 Agrupación: pacientes de manera aleatoria Grupo 1: sanos y delgados Grupo 2: con obesidad Instrumento: aleatorio con la clínica	se correlacionaron en gran medida con los mapas de EA, pero no se correlacionaron con los mapas de proteínas amiloide-β/tau. Este efecto no se explicó por la presencia de obesidad en el grupo de EA.	Confirma que la atrofia de la materia gris relacionada con la obesidad se asemeja a la de la EA.
----	--------	---	-------------------	------	----------------	-------------------------	---	-----------------------------	-----------------------	--------	---	--	--	--

29	Pubmed	Cognivue Clarity characterizes mild cognitive impairment and Alzheimer's disease in biomarker-confirmed cohorts in the Bio-Herme Studys	James E. Galvin et al	2024	Estados Unidos	DOI: 10.1038/s41598-024-75304-5	X	NO SE RELACIONA CON EL TEMA	Estudio observacional	ROBVIS	Examinamos la capacidad de Cognivue Clarity para (a) detectar DCL y EA en grupos de diagnóstico clínico, (b) determinar la presencia de amiloide y (c) distinguir entre grupos confirmados por biomarcadores.	Participantes: 887 Agrupación: pacientes de manera aleatoria Grupo 1: 388 con PET amiloide Instrumento: escala de DCL	En los grupos confirmados por biomarcadores, Cognivue Clarity tuvo un cociente de probabilidad positivo de 2,17, un cociente de verosimilitud negativo de 0,29 y un cociente de probabilidades diagnósticas de 7,48. Cognivue Clarity detectó el deterioro cognitivo y diferenció entre los grupos de DCL y EA definidos clínicamente y por biomarcadores.	Es para desarrollar una base de datos de biomarcadores digitales y basados en sangre para mejorar la detección de la enfermedad de Alzheimer (EA) y el deterioro cognitivo leve (DCL).
----	--------	---	-----------------------	------	----------------	---------------------------------	---	-----------------------------	-----------------------	--------	---	---	--	--

30	Pubmed	Amyloid and tau biomarkers explain cognitive decline from late middle age onward	Tobey J Bethausen	2020	Estados Unidos	DOI: 10.1093/brain/awz378	X		Estudio observacional	ROBVIS	determinar si las contribuciones individuales de amiloide y tau afectan el deterioro cognitivo y en qué medida. 18F-MK-6240 se muestra prometedor como un biomarcador sensible para detectar ovillos neurofibrilares en la enfermedad de Alzheimer preclínica.	Participantes: 115 mujeres Agrupación: pacientes de manera aleatoria Grupo 1: pacientes infectadas Instrumento: PiB	Los análisis que investigaron la asociación entre la edad, MK-6240 y PiB indicaron asociaciones débiles entre la edad y 18F-MK-6240 en las regiones asociadas al enredo, que fueron insignificantes después de ajustar por 11C-PiB.	Se observó una interacción significativa entre el grupo × la edad con comparaciones post hoc que indicaron que el grupo con fisiopatología amiloide y tau elevada estaba disminuyendo aproximadamente tres veces más rápido en la cognición retrospectiva en comparación con aquellos con solo uno o ningún biomarcador elevado.
31	Pubmed	Cognitive reserve, cortisol, and Alzheimer's disease biomarkers: A memory clinic study	Yerramalla Manasa et al	2024	Suecia	DOI: 10.1002/alz.13866	X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO CLINICO	ROBVIS	Examinar las asociaciones transversales del índice de reserva cognitiva y los biomarcadores relacionados con la Enfermedad de Alzheimer	Participantes: 649 Agrupación: pacientes con factores de riesgo derivados al Hospital Universitario de Karolinska de Huddinge. Instrumento: evaluaciones clínicas de rutina, imágenes cerebrales, y muestras de sangre y LCR. Uso de criterio de Winblad para diagnóstico de deterioro cognitivo leve	Los puntajes más altos de CRI se asociaron con una mejor cognición. El ajuste de las mediciones de cortisol redujo la asociación beneficiosa de CRI con la cognición. Un puntaje más alto de CRI se asoció con una mejor memoria de trabajo en individuos con una relación cortisol AM/PM más alta (favorable), pero no entre individuos con una relación cortisol AM/PM baja. No se encontró asociación entre CRI y biomarcadores relacionados con la EA.	Las prácticas de atención plena y meditación tienen el potencial de reducir los niveles de cortisol, sin embargo los hallazgos requieren un examen más profundo de la posible eficacia en la EA

3 2	Pubmed	Advances and applications of fluids biomarkers in diagnosis and therapeutic targets of Alzheimer's disease	Xu Yanan et al	2023	China	DOI: 10.1111/cns.14238	X	NO ESTA DENTRO DE LOS TIPOS DE ESTUDIOS A REVISAR	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	ROBVIS	Proporcionar una descripción general de la aplicación y el valor potencial de biomarcadores de EA en fluidos, incluidos el líquido cefalorraquídeo, la sangre y la saliva, en el diagnóstico y tratamiento.	Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura relevante para resumir los posibles biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer en los fluidos. El artículo exploró además la utilidad de los biomarcadores en el diagnóstico de la enfermedad y el desarrollo de dianas farmacológicas.	La investigación sobre biomarcadores se centró principalmente en las placas de amiloide-β (Aβ), la fosforilación anormal de la proteína Tau, el daño axonal, la disfunción sináptica, la inflamación y las hipótesis relacionadas asociadas con los mecanismos de la EA. Aβ42, Tau total (t-Tau) y Tau fosforilada (p-Tau) han sido respaldadas por su capacidad diagnóstica y predictiva. Sin embargo, otros biomarcadores siguen siendo controvertidos.	Los biomarcadores de fluidos tienen un potencial considerable en el diagnóstico y desarrollo de fármacos para la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, es necesario abordar mejoras en la sensibilidad y especificidad, y estrategias para gestionar las impurezas de las muestras, para lograr un mejor diagnóstico.
--------	--------	--	----------------	------	-------	---------------------------	---	---	------------------------	--------	---	--	---	---

3 3	Pubmed	Systematic review: fluid biomarkers and machine learning methods to improve the diagnosis from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease	Blanco Kevin et al	2023	Chile	DOI: 10.1186/s13195-023-01304-8	X	NO ESTA DENTRO DE LOS TIPOS DE ESTUDIOS A REVISAR	REVISIÓN SISTEMÁTICA	ROBVIS	Para esta investigación, seguimos la lista de verificación y la declaración de Elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA). Se obtuvieron un total de 346 artículos entre el 2012 y 2023.	Tras un análisis PRISMA, 29 artículos revelaron una tendencia hacia el uso de algoritmos multimodales que incorporan biomarcadores adicionales como neuroimagen, pruebas neuropsicológicas e información genética. En particular, la neuroimagen se utiliza habitualmente junto con biomarcadores de fluidos tanto para estudios transversales como longitudinales. La revisión sistemática sugiere que los datos de seguimiento multimodal longitudinal rentables, representativos de diversas poblaciones culturales y que utilizan algoritmos de aprendizaje automático de caja blanca, podrían ser una valiosa contribución al desarrollo de modelos de diagnóstico para la EA debido al deterioro cognitivo leve (DCL).	La evaluación clínica y los biomarcadores, junto con las técnicas de aprendizaje automático, podrían resultar fundamentales para mejorar las herramientas de diagnóstico para el deterioro cognitivo leve (DCL) debido a la EA.
--------	--------	---	--------------------	------	-------	---------------------------------	---	---	----------------------	--------	--	--	---

3 4	Pubmed	Decreased salivary lactoferrin levels are specific to Alzheimer's disease	González Marta et al	2020	España	DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102834	X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO PROSPECTIVO, TRANSVERSAL Y MULTICÉNTRICO	ROBVIS	Determinar la utilidad clínica de la lactoferrina salival para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer.	Para evaluar la utilidad clínica de la Lf salival para el diagnóstico de la EA, examinaron la relación entre la Lf salival y la carga cerebral de amiloide-β (Aβ) utilizando neuroimágenes por tomografía por emisión de positrones (PET) de amiloide, en dos cohortes transversales diferentes que incluían pacientes con diferentes trastornos neurodegenerativos.	El rendimiento diagnóstico de Lf salival en la cohorte 1 tuvo un área bajo la curva [AUC] de 0,95 (0,911-0,992) para la diferenciación del grupo de EA prodrómica/EA positiva para PET-amiloide (PET +) frente al grupo sano, y 0,97 (0,924-1) frente al grupo de demencia frontotemporal (DFT). En la cohorte 2, Lf salival también tuvo un excelente rendimiento diagnóstico en la comparación del grupo de control de salud frente a EA prodrómica: AUC 0,93 (0,876-0,989). Lf salival detectó EA prodrómica y demencia EA, distinguiéndolas de la DFT con más del 87% de sensibilidad y 91% de especificidad.	La lactoferrina salivar parece tener un muy buen rendimiento diagnóstico para detectar la enfermedad de Alzheimer. Los hallazgos respaldan la posible utilidad de la Lf salival como un nuevo biomarcador de la enfermedad de Alzheimer no invasivo y rentable.
3 5	Pubmed	Salivary Proteomics Identifies Transthyretin as a Biomarker of Early Dementia Conversion	Eldem Ece et al	2022	Suiza	DOI: 10.3233/ADR-210056	X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO CLINICO	ROBVIS	Aplicar el descubrimiento de la proteómica para identificar biomarcadores de diagnóstico salival para la EA, que son adecuados para el automuestreo y el biomonitorio longitudinal durante el envejecimiento.	Se reclutaron 57 participantes para el estudio y se los clasificó en cognitivamente normales (CNh) (n = 19), con deterioro cognitivo leve (DCL) (n = 21) y enfermedad de Alzheimer (EA) (n = 17). En un subconjunto de sujetos, 3 CNh y 3 con EA leve, se empleó la proteómica de preparación de muestras asistida por filtro shot-gun (FASP) y la espectroscopia de masas por cromatografía líquida (LC-MS/MS) en saliva y líquido cefalorraquídeo (LC) para identificar proteínas derivadas de neuronas. El nivel de proteína de transtiretina (TTR) salivar se validó mediante análisis de transferencia Western en todos los grupos.	Descubrimos que el 19,8% de las proteínas de la saliva se comparten con el LCR. Cuando comparamos el proteoma de la saliva y el LCR, 24 resultados disminuyeron y solo una proteína se expresó más. Entre las proteínas expresadas de forma diferencial, la TTR, con función reportada en el plegamiento incorrecto de amiloide, muestra una caída significativa en las muestras de AD, confirmada por Western blot que muestra una reducción de 0,5 veces en MCI y AD en comparación con CNh.	Con la aparición de los síntomas cognitivos aparece una reducción de la TTR salivar. En términos generales, el perfil proteómico de la saliva muestra una plétora de biomarcadores que vale la pena investigar como marcadores no invasivos de la demencia en la etapa preclínica.

36	Pubmed	Evaluation of core Biomarkers of Alzheimer's disease in saliva and plasma measured by chemiluminescent enzyme immunoassays on a fully automated platform	Agnello Luisa et al	2024	Italia	DOI: 10.1038/s41598-024-66923-z	X	RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO	ROBVIS	<p>Medir los niveles de Aβ40, Aβ42 y pTau en plasma y saliva de pacientes con deterioro cognitivo. Además, comparar los niveles de biomarcadores en plasma y saliva con los respectivos niveles en LCR para evaluar la posible correlación de biomarcadores entre las diferentes matrices biológicas.</p> <p>Se consideraron elegibles a todos los pacientes consecutivos con deterioro cognitivo y sospecha de EA que asistieron a la Unidad de Neurología de enero a diciembre de 2023, en total de 42. Se recolectaron tres matrices biológicas, en saliva, plasma y LCR y luego se midieron los niveles de Aβ40, Aβ42 y pTau a través de la plataforma Lumipulse.</p>	<p>Los niveles de todos los biomarcadores difirieron significativamente en los tres biofluidos, siendo la saliva la que presentó los niveles más bajos y el LCR los más altos de Aβ42, Aβ40 y pTau. Se detectó una correlación positiva de los niveles de pTau, la relación Aβ42/40 y la relación pTau/ Aβ42 en el LCR y el plasma, mientras que no se encontró correlación entre ningún biomarcador en el LCR y la saliva.</p>	<p>La medición de los principales biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer en plasma mediante una plataforma totalmente automatizada es muy prometedora para el uso clínico de rutina. Sin embargo, deben resolverse algunas cuestiones antes de su introducción en los laboratorios clínicos.</p>
----	--------	--	---------------------	------	--------	---------------------------------	---	--------------------------------------	-----------------------------------	--------	---	---	---

37	Pubmed	Salivary levels of disease-related biomarkers in the early stages of Parkinson's and Alzheimer's disease: <i>A cross-sectional study</i>	Sabaei Mosoomeh et al	2023	Iran	DOI: 10.1016/j.jbneur.2023.03.004	X	RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO TRANSVERSAL	ROBVIS	<p>Evaluar la alteración de los niveles de las proteínas salivales tau fosforilada (p-tau), alfa-sinucleína total (α-syn) y beta-amiloide 1-42 (Aβ) en pacientes con EA y EP y compararlos con participantes sanos. Además, lograr una herramienta diagnóstica precisa, segura, indolora y repetible en las primeras etapas de estas enfermedades neurodegenerativas.</p> <p>Participaron 70 voluntarios participaron en tres grupos: 24 con demencia leve de EA, 24 en la primera y segunda etapa de EP y 22 controles sanos. Tras valorar las puntuaciones de los tests cognitivos, se han evaluado los niveles salivales de las proteínas tau fosforilada (p-tau), alfa-sinucleína total (α-syn) y beta-amiloide 1-42 (Aβ). Finalmente, se han calculado los puntos de corte, la curva ROC, la sensibilidad y la especificidad para encontrar biomarcadores precisos y detectables.</p>	<p>Los hallazgos mostraron que el nivel salival de Aβ fue más alto tanto en pacientes con EP ($p < 0,01$) como con EA ($p < 0,001$) que en los controles. Además, el nivel de α-sin en pacientes con EP y EA fue similarmente más bajo que en los controles ($p < 0,05$). Sin embargo, el nivel de p-tau solo fue más alto en el grupo con EA que en el control ($p < 0,01$). El nivel salival de Aβ 1-42 en un punto de corte de 60,3 pg/ml reveló un excelente desempeño para diagnosticar EA (AUC: 0,81).</p>	<p>La evaluación de los niveles de p-tau, α-syn y Aβ 1-42 en la saliva de pacientes con EA y EP podría ayudar al diagnóstico temprano. El nivel de p-tau podría ser valioso para diferenciar entre EA y EP. Por lo tanto, estas investigaciones esperanzadoras podrían realizarse para reducir el uso de métodos de diagnóstico invasivos, lo que por sí solo es un éxito para aliviar el sufrimiento de los pacientes con EA y EP.</p>
----	--------	--	-----------------------	------	------	-----------------------------------	---	--------------------------------------	---------------------	--------	--	--	--

38	Pubmed	Salivary inflammatory biomarkers are predictive of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease in a feasibility study	McNicholas Kym et al	2022	Australia	DOI: 10.3389/fnagi.2022.1019296	X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ROBVIS	Ampliar los hallazgos prometedores al determinar si las diferencias en los biomarcadores en la saliva como las proteínas cistatina-C (CST-C), antagonista del receptor de interleucina-1 (IL-1RN), estratífina (SFN), metaloproteinasas de matriz 9 (MMP-9) y haptoglobina (HP) que podrían distinguir a las personas con DCL o EA de las cognitivamente normales.	Se eligieron cinco proteínas, con funciones clave en la inflamación, de este estudio y se midieron mediante ELISA de individuos con EA (n = 16), DCL (n = 15) y cognitivamente normales (n = 29).	El análisis de la característica operativa del receptor mostró que las combinaciones de estas proteínas demostraron una excelente precisión diagnóstica para distinguir tanto el deterioro cognitivo leve (área bajo la curva = 0,97) como la EA (área bajo la curva = 0,97) de las cognitivamente normales.	La saliva es una fuente valiosa de biomarcadores para la detección temprana del deterioro cognitivo en individuos en el continuo de EA y potencialmente otras enfermedades neurodegenerativas.
39	Pubmed	Diagnostic Biomarkers for Alzheimer's Disease Using Non-Invasive Specimens	Paraskevaidi Maria et al	2020	Reino Unido	DOI: 10.3390/jcm9061673	X	NO ESTA DENTRO DE LOS TIPOS DE ESTUDIOS A REVISAR	REVISION BIBLIOGRÁFICA	Revisar los resultados y los enfoques analíticos, incluyendo la proteómica, la metabolómica, la espectroscopia y los análisis del microbioma que se han utilizado para el estudio y la detección de la EA utilizando muestras de saliva y células bucales.	Se analizaron 27 artículos en el que se utilizaron muestras de saliva y células bucales para identificar las proteínas tau, Beta Amiloide, lactoferrina, la actividad de la acetilcolinesterasa, microbioma oral, metabolitos, marcadores de estrés oxidativo y las células bucales.	Se detectaron proteínas como Aβ, T-tau y P-tau, así como pequeños metabolitos, en la saliva y han demostrado cierto potencial como futuros diagnósticos de la EA. Son necesarios futuros estudios de cohortes grandes y la estandarización de la preparación de muestras y los factores (pre)analíticos para determinar el uso de estas muestras no invasivas como herramienta de diagnóstico para la EA.	Con algunas excepciones, la mayoría de los estudios que utilizan muestras orales, ya sea saliva o células bucales, para el diagnóstico, detección o seguimiento de la enfermedad de Alzheimer se han realizado en cohortes pequeñas, lo que puede explicarse por el hecho de que se trata de un campo nuevo y poco explorado.

40	Pubmed	Lactoferrin in cerebrospinal fluid and saliva is not a diagnostic biomarker for Alzheimer's disease in a mixed memory clinic population	Gleerup Helena et al	2021	Dinamarca	DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103361	X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO CLINICO	ROBVIS	Medir la lactoferrina en LCR e investigar la saliva de pacientes con diversas enfermedades neurodegenerativas por su potencial en el diagnóstico de EA y otros trastornos neurodegenerativos.	Se analizaron 222 muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) y saliva de una población clínica de memoria mixta y consecutiva para detectar lactoferrina. Además, se estudió la asociación entre la lactoferrina en el LCR y la saliva y la concentración de tau, tau fosforilada (p-tau) y amiloide 1-42 (Aβ 42) en el LCR.	Se evaluó por primera vez la lactoferrina en el LCR en una cohorte de pacientes con demencias neurodegenerativas. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de lactoferrina en el LCR o la saliva entre los grupos de diagnóstico. Además, no se encontraron relaciones significativas entre los niveles de lactoferrina y tau, p-tau y Aβ 42, respectivamente.	Sin embargo, la fácil accesibilidad a la saliva justifica más estudios de biomarcadores en la saliva para determinar su utilidad clínica para un diagnóstico temprano de la EA y otras demencias neurodegenerativas.
----	--------	---	----------------------	------	-----------	----------------------------------	---	---	-----------------	--------	---	---	---	--

41	Pubmed	Salivary Biomarkers for Alzheimer's Disease: A Systematic Review with Meta-Analysis	Nijakowski Kacper et al	2024	Suiza	DOI: 10.3390/ijms25021168	X	NO ESTA DENTRO DE LOS TIPOS DE ESTUDIOS A REVISAR	REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS	ROBVIS	Determinar la calidad de los biomarcadores salivales en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.	La revisión sistemática incluyó treinta estudios, que muestran datos recopilados en diecisiete países diferentes de un total de 1371 participantes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer.	Según el metanálisis, en pacientes con EA, los niveles salivales de beta-amiloide42 y p-tau aumentaron significativamente, y los niveles de t-tau y lactoferrina disminuyeron al límite de la significación estadística. Sin embargo, según el AUC agrupado, la lactoferrina y beta-amiloide42 mostraron un valor predictivo significativo para el diagnóstico de EA <u>asado en la saliva.</u>	En la saliva de pacientes con EA se pueden detectar marcadores potenciales como beta-amiloide42, tau y lactoferrina, lo que podría apoyar de forma fiable el diagnóstico precoz de esta enfermedad neurodegenerativa.
----	--------	---	-------------------------	------	-------	---------------------------	---	---	--------------------------------------	--------	---	--	---	---

4 2	Pubmed	Longitudinal cerebrospinal fluid measurements show glial hypo- and hyperactivation in pre-dementia Alzheimer's disease	Nordengen Kaja et al	2023	Noruega	DOI: 10.1186/s12974-023-02973-w	X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO OBSERVACIONAL	ROBVIS	<p>Emplear muestras longitudinales de EA, activación inmunitaria y biomarcadores giales del núcleo del líquido cefalorraquídeo (LCR) para investigar los niveles de activación inmunitaria innata temprana (etapa previa a la demencia) y los perfiles de biomarcadores.</p> <p>Se incluyeron casos no dementes de un estudio de cohorte observacional longitudinal, con muestras de LCR disponibles al inicio (n = 535) y seguimiento (n = 213), entre 1 y 6 años desde el inicio (media 2,8 años). Medimos la relación Aβ42/40, p-tau181 y tau total para determinar Ab (A+), patología de ovillos de tau (T+) y neurodegeneración (N+), respectivamente.</p>	<p>En corte transversal, los niveles de sTREM2, YKL-40, clusterina y fractalquina en el LCR fueron más altos solo en los grupos con patología tau, independientemente de la amiloidosis (p < 0,001, A+/T+ o N+ y A-/T+ o N+, en comparación con A-/T-/N-). No se observaron diferencias significativas entre grupos para las citoquinas MCP-1, IL-6, IL-10, IL18 o IFN-γ en el LCR. En corte longitudinal, los niveles de YKL-40, fractalquina e IFN-γ en el LCR fueron significativamente más bajos en los casos estables A+/T-/N- (todos p < 0,05). Los niveles de sTREM2, YKL-40, clusterina, fractalquina (p < 0,001) y MCP-1 (p < 0,05) en el LCR fueron más altos en T+ o N+, con o sin amiloidosis al inicio, pero se mantuvieron estables a lo largo del tiempo. Un nivel alto de sTREM2 en el LCR se asoció con una función cognitiva preservada dentro del grupo A+/T+ o N+, en relación con los cognitivamente deteriorados con el mismo perfil de biomarcadores A/T/N (p < 0,01).</p>	<p>En la amiloidosis aislada se observan hipocativación inmunitaria y comunicación reducida entre neuronas y microglia, mientras que la activación y el aumento de fractalquina acompañan la patología tau en la enfermedad de Alzheimer predemencial. La hipo e hiperactivación glial a lo largo del continuo de la enfermedad de Alzheimer predemencial sugiere una interacción glial alterada con la patología Ab y tau, y puede requerir tratamientos diferenciales, según el estadio y los patrones de activación específicos del paciente.</p>
--------	--------	--	----------------------	------	---------	---------------------------------	---	---	-----------------------	--------	--	--	--

4 3	Pubmed	Association of Phosphorylated Tau Biomarkers With Amyloid Positron Emission Tomography vs Tau Positron Emission Tomography	Therriault Joseph et al	2022	Suecia	DOI: 10.1001/jama-neurol.2022.4485	X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO TRANSVERSAL	ROBVIS	Determinar si los biomarcadores p-tau del líquido cefalorraquídeo (LCR) y del plasma reflejan preferentemente la β -amiloidosis cerebral o la agregación de ovillos neurofibrilares medidas con tomografía por emisión de positrones (PET).	Este fue un estudio transversal de 2 cohortes observacionales: el estudio Translational Biomarkers in Aging and Dementia (TRIAD), con datos recopilados entre octubre de 2017 y agosto de 2021, y la Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), con datos recopilados entre septiembre de 2015 y noviembre de 2019. Se incluyeron en el estudio un total de 609 participantes (edad media [DE], 66,9 [13,6] años; 347 mujeres [57%]; 262 hombres [43%]).	En los 4 sitios de fosforilación evaluados en el LCR, p-tau se asoció significativamente más estrechamente con los valores de PET-amiloides que con los valores de PET-tau.	Los resultados de este estudio transversal de dos cohortes observacionales sugieren que la anomalía de p-tau como un evento temprano en la patogénesis de la EA se asoció con la acumulación de amiloide- β y resalta la necesidad de una interpretación cuidadosa de los biomarcadores de p-tau en el contexto del marco amiloide/tau/neurodegeneración, o A/T(N).
--------	--------	--	-------------------------	------	--------	------------------------------------	---	---	---------------------	--------	---	---	---	---

4 4	Pubmed	Postoperative changes in cognition and cerebrospinal fluid neurodegenerative disease biomarkers	Berger Miles et al	2022	Inglaterra	DOI: 10.1002/acn3.51499	X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO DE COHORTE TRANSVERSAL	ROBVIS	Determinar la relación entre los cambios posoperatorios en la cognición y los niveles de tau, p-tau-181p o A β en el líquido cefalorraquídeo (LCR) después de una cirugía cardíaca ni neurológica en adultos mayores.	El estudio MADCO-PC (Marcadores de la enfermedad de Alzheimer y resultados neurocognitivos después de los cuidados perioperatorios) fue un estudio de cohorte observacional aprobado por el IRB con un ensayo controlado aleatorizado anidado, en el que todos los pacientes del estudio de cohorte también fueron aleatorizados a isoflurano versus propofol para el mantenimiento anestésico. Los participantes se sometieron a pruebas cognitivas antes y 6 semanas después de la cirugía, y a punciones lumbares antes, 24 horas después y 6 semanas después de la cirugía. Las puntuaciones cognitivas se combinaron mediante un análisis factorial en un índice cognitivo general. En total, 110 pacientes regresaron para las pruebas posoperatorias de 6 semanas y fueron incluidos en el análisis.	No hubo cambios significativos desde antes hasta 24 h o 6 semanas después de la cirugía en la tau del LCR antes hasta 24 h ni antes de las 6 semanas. Tampoco hubo cambios significativos en la p-tau-181p o A β del LCR durante este período. No hubo cambios en el índice cognitivo desde antes hasta 6 semanas después de la cirugía, aunque hubo disminuciones posoperatorias en la memoria verbal y mejoras en la función ejecutiva. No hubo correlaciones significativas entre los cambios preoperatorios y 6 semanas después de la operación en la cognición y los cambios en tau, p-tau-181p o A β 42 en el LCR durante este intervalo ($p > 0,05$ para cada uno).	Es poco probable que los cambios neurocognitivos después de una cirugía cardíaca ni neurológica en la mayoría de los adultos mayores cognitivamente sanos que viven en la comunidad estén relacionados con cambios posoperatorios en la neuropatología de la EA (evaluada por los niveles de A β , tau o p-tau-181p en el LCR o las proporciones p-tau-181p/A β o tau/A β).
--------	--------	---	--------------------	------	------------	-------------------------	---	---	--------------------------------	--------	---	---	---	--

4 5	Pubmed	Comparative evaluation of clinical and cerebrospinal fluid biomarker characteristics in rapidly and non-rapidly progressive Alzheimer's disease	Herden Janne et al	2023	Alemania	DOI: 10.1186/s13195-023-01249-y	X	RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO LONGITUDINAL	ROBVIS	<p>Obtener una imagen integral de la PRAD y nuevos conocimientos sobre la manifestación clínica para permitir una mejor interpretación de los cursos de la enfermedad en la práctica clínica, así como en futuros estudios clínicos.</p> <p>Se seleccionaron pacientes (n = 228) de un estudio observacional prospectivo sobre la EA y se los clasificó en grupos de enfermedad rpAD (n = 67) y no rpAD (n = 161). Los biomarcadores y la presentación clínica se evaluaron utilizando protocolos estandarizados. Una caída de ≥ 6 puntos en el MMSE dentro de los 12 meses definió a los progresadores rápidos.</p>	<p>Concentraciones más bajas de beta amiloide 1-42 en LCR (p = 0,048), menor proporción de beta amiloide 42/40 (p = 0,038) y mayor proporción de Tau/beta amiloide 1-42, así como proporción de pTau/beta amiloide 1-42 (cada una p = 0,004) se asociaron con rpAD.</p>	<p>Los resultados sugieren que el rpAD se asocia con perfiles cognitivos distintos, aparición más temprana de síntomas no cognitivos, alteración motora extrapiramidal y concentraciones más bajas de amiloide-beta 1-42 en el LCR. Los hallazgos pueden ayudar a caracterizar un fenotipo distinto de rpAD y estimar el pronóstico en función de las características clínicas y los resultados de los biomarcadores. Sin embargo, un objetivo futuro importante debería ser una definición unificada para rpAD que permita diseños de estudios específicos y una mejor comparabilidad de los resultados.</p>
4 6	Pubmed	Association of tear fluid amyloid and tau levels with disease severity and neurodegeneration	Gijs Marlies et al	2021	Países Bajos	DOI: 10.1038/s41598-021-01993-x	X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO OBSERVACIONAL	ROBVIS	<p>Explorar si los péptidos beta amiloide (AB38, AB40 y AB42), t-tau y p-tau están presentes en el líquido lagrimal y si se pueden encontrar diferencias entre pacientes con deterioro cognitivo y controles sanos.</p> <p>El líquido lagrimal se recogió de un total de 65 sujetos, incluidos 23 pacientes con deterioro cognitivo subjetivo (SCD), 22 pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL), 11 pacientes con demencia y 9 controles sanos (HC). Los niveles de péptidos beta-amiloide (AB38, AB40, AB42), tau total (t-tau) y tau fosforilada (p-tau) se determinaron mediante inmunoensayos multiplex.</p>	<p>Los niveles de AB40 y t-tau fueron detectables en la gran mayoría (> 94%) de las muestras de líquido lagrimal. El líquido cefalorraquídeo (LCR) estaba disponible de un subconjunto de pacientes. En este grupo, los niveles de t-tau lagrimal fueron significativamente más altos en personas con demencia en comparación con los pacientes con SCD. Los niveles de t-tau en el líquido lagrimal estaban elevados en pacientes con neurodegeneración (clasificados según el sistema A/T/N) en comparación con pacientes sin neurodegeneración. Se encontraron correlaciones negativas entre la proteína AB42 en el LCR y la t-tau en el LCR, y entre la proteína AB42 en el LCR y la t-tau en el líquido lagrimal.</p>	<p>Este estudio muestra el potencial de las proteínas tau en el líquido lagrimal para estar asociadas con la gravedad de la enfermedad y la neurodegeneración.</p>

47	Pubmed	Evolution of Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Early Parkinson's Disease	Irwin David et al	2020	Estados Unidos	DOI: 10.1002/ana.25811	X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO OBSERVACIONAL LONGITUDINAL	ROBVIS	Analizar el perfil longitudinal de los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR) de la enfermedad de Alzheimer (EA) en la enfermedad de Parkinson (EP) temprana en comparación con controles sanos (CS) y probar los biomarcadores basales del LCR para predecir el deterioro clínico en la EP.	Se midieron amiloide-β 1 a 42 (Aβ 42), tau total (t-tau) y tau fosforilada (p-tau) en la posición 181 de la treonina utilizando el inmunoensayo de electroquimioluminiscencia Roche Elecsys de alta precisión en todas las muestras de LCR disponibles de pacientes con EP (n = 416) y HC (n = 192) estudiados longitudinalmente y seguidos durante hasta 3 años en la Iniciativa de Marcadores de Progresión de Parkinson (PPMI). Los datos clínicos y del LCR longitudinales se analizaron con modelos de efectos lineales mixtos.	Se encontró que los pacientes con EP tenían niveles más bajos de t-tau en el LCR ; p-tau y Aβ 42 que los HC al inicio y una correlación moderada a fuerte entre estos biomarcadores tanto en pacientes con EP como en HC. De los pacientes con EP, el 31,5 % tenía niveles patológicamente bajos de Aβ 42 en LCR al inicio y estos pacientes con EP tenían niveles de p-tau más bajos en comparación con el 27,7 % de los HC con Aβ 42 en LCR patológicamente bajo . En el análisis longitudinal del LCR, se encontró que los pacientes con EP tenían un mayor declive en el LCR Aβ 42 y en el LCR p-tau en el tercer año en comparación con los HC. Los valores basales de Aβ 42 en el LCR predijeron un declive pequeño pero medible en la función cognitiva, autonómica y motora en la EP temprana.	Los datos sugieren que los biomarcadores basales de la enfermedad de Alzheimer en el LCR pueden tener valor pronóstico en la enfermedad de Parkinson temprana y que el cambio dinámico de estos marcadores, aunque modesto durante un período de 3 años, sugiere que los perfiles de biomarcadores en la enfermedad de Parkinson pueden desviarse del envejecimiento saludable.
48	Pubmed	Clarifying the association of CSF Aβ, tau, BACE1, and neurogranin with AT(N) stages in Alzheimer disease	Lehmann Sylvain et al	2024	Estados Unidos	DOI: 10.1186/s13024-024-00755-3	X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO OBSERVACIONAL	ROBVIS	Comprender los procesos patológicos interconectados de amiloide, tau y neurodegeneración subyacentes a la enfermedad de Alzheimer.	Se trata de un estudio observacional en el que se midieron los niveles de tau, pTau181, pTau217, Aβ38/40/42, sAPPα/β, BACE1 y neurogranina en el LCR en la cohorte BALTAZAR de pacientes con deterioro cognitivo y en la Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Los niveles de biomarcadores se relacionaron con el marco AT(N). (A) y (T) se definieron en BALTAZAR con la relación Aβ42/40 en el LCR y pTau217 respectivamente, y en ADNI con PET de amiloide y tau. (N) se definió utilizando tau total en el LCR en ambas cohortes.	Como se esperaba, el Aβ42 en el LCR disminuyó progresivamente con el continuo de la EA pasando del perfil ATN- al A+T+N+. Por otro lado, Tau y pTau181 aumentaron progresivamente con la enfermedad. La transición final de A+T+N- a A+T+N+ condujo a un aumento brusco de los niveles de Aβ38, Aβ42 y sAPP. Los biomarcadores sinápticos del LCR BACE1 y neurogranina, fueron más bajos en la etapa inicial A+TN- y aumentaron con T+ y N+. El pTau181 en el LCR y la tau total estaban estrechamente relacionados en ambas cohortes.	La pTau181 en el LCR es un indicador de N+ en lugar de T+, y que N+ está asociado con niveles elevados de proteína BACE1 y péptidos beta-amiloide. Este aumento puede potencialmente impulsar la cascada amiloide en un ciclo de retroalimentación positiva.

4 9	Pubmed	Cerebrospinal Fluid Total Tau Protein Correlates With Longitudinal, Progressing Cognitive Dysfunction in Anti-Neural Autoantibody-Associated Dementia and Alzheimer's Dementia: A Case-Control Study	Hansen Niels et al	2022	Alemania	DOI: 10.3389/fimmu.2022.837376	X	RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO OBSERVACIONALES RETROSPECTIVO	ROBVIS	Analizar los marcadores de neurodegeneración y su relación con la disfunción cognitiva progresiva en NABD y EA para probar herramientas que diferencien estas dos formas de demencia antes de la prueba de autoanticuerpos neuronales.	Es un estudio observacional retrospectivo, en el que se investigaron 14 pacientes con demencia y autoanticuerpos neuronales en suero y/o líquido cefalorraquídeo (LCR), así como 14 pacientes con EA, basándonos en el LCR reciente y los criterios clínicos para la EA. Se revisaron los expedientes de los pacientes en busca de psicopatología, desempeño en pruebas neuropsicológicas, indicadores autoinmunes, LCR y resultados de resonancia magnética.	La proteína tau fue significativamente mayor en los pacientes con EA que en los pacientes con NABD, que no revelaron signos de patología de la enfermedad de Alzheimer en su LCR ($p < 0,05$). Los niveles de proteína tau en el LCR se correlacionaron con el deterioro cognitivo desde el inicio de la enfermedad ($r = 0,38$, $p < 0,05$) y las tasas de progresión anual ($r = 0,56$, $p < 0,005$) en todos los pacientes.	La proteína tau total puede ser una herramienta diagnóstica adicional con la que diferenciar la demencia asociada a neuropatías de la EA si investigaciones posteriores confirman estos hallazgos de prueba de concepto en cohortes de pacientes más grandes.
--------	--------	--	--------------------	------	----------	--------------------------------	---	--------------------------------------	---------------------------------------	--------	--	---	--	---

50	Pubmed	Regional brain volumes relate to Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers and neuropsychometry: A cross-sectional, observational study	Libowitz Mark et al	2021	Estados Unidos	DOI:10.1371/journal.pone.0254332	X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACION	ESTUDIO DE COHORTE	ROBVIS	<p>Identificar las asociaciones entre los niveles de proteína Aβ 42 y Tau en el LCR con los volúmenes cerebrales regionales y luego evaluar el uso óptimo de cada uno de estos marcadores para predecir deterioros en el examen neuropsicológico entre los participantes en un estudio de envejecimiento cerebral que abarca desde cognitivamente sanos (CH) hasta EA.</p> <p>Se evaluaron a 113 participantes (41 hombres y 72 mujeres, edad media de 76,5 ± 8,8 años) que se sometieron a una resonancia magnética cerebral entre 2011 y 2018. La mayoría (n = 98) de los participantes se sometieron tanto a un examen neuropsicológico como a punciones lumbares para obtener LCR para la evaluación de la proteína Aβ 42 y Tau.</p> <p>Los niveles más bajos de Aβ 42 en el LCR se asociaron significativamente con los volúmenes del hipocampo (p = 0,017), la corteza prefrontal (p = 0,002), el precuneo (p = 0,007), el cíngulo posterior (p = 0,002) y el lóbulo occipital (p = 0,035). Estas asociaciones significativas resistieron el ajuste de la tasa de descubrimiento falso para el hipocampo (p = 0,043), la corteza prefrontal (p = 0,010), el precuneo (p = 0,024) y el cíngulo posterior (p = 0,010), pero no para el lóbulo occipital (p = 0,070). Los niveles aumentados de proteína Tau en el LCR no se asociaron significativamente con ningún volumen cerebral regional.</p> <p>En este estudio sobre el envejecimiento cerebral, se pudo identificar volúmenes regionales de resonancia magnética más bajos relacionados con niveles anormales de Aβ 42 en el LCR, pero no con Tau; esta disparidad puede deberse a que el amiloide se vuelve anormal más temprano en el curso de la enfermedad y a la falta de individuos con niveles más avanzados de demencia en este estudio.</p>
----	--------	--	---------------------	------	----------------	----------------------------------	---	---	--------------------	--------	--

5 1	Pubmed	Prognostic value of amyloid/tau/neurodegeneration (ATN) classification based on diagnostic cerebrospinal fluid samples for Alzheimer's disease	Delmotte Koen et al	2021	Bélgica	DOI: 10.1186/s13195-021-00817-4	X	RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO LONGITUDINAL OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO	ROBVIS	Investigar el valor pronóstico de una clasificación ATN basada en líquido cefalorraquídeo (LCR) para el deterioro cognitivo posterior durante los 3 años posteriores a la punción lumbar en un entorno clínico de la vida real, a su vez investigar el valor pronóstico de los biomarcadores del LCR como variables continuas.	Se incluyeron datos de 228 pacientes entre septiembre de 2011 y diciembre de 2016, con un periodo de seguimiento de hasta 36 meses. Los pacientes se sometieron a una prueba de biomarcadores de EA en LCR para amiloide-beta 1-42 (A β 42), tau hiperfosforilada (p 181 -tau) y tau total (t-tau) en la evaluación clínica por razones de diagnóstico. Los pacientes se dividieron en clases de ATN según los biomarcadores del LCR: A β 42 para amiloide (A), p 181 -tau para tau (T) y t-tau como medida de neurodegeneración (N). Con base en el análisis retrospectivo de datos, el rendimiento cognitivo se evaluó mediante puntajes del Mini Mental State Examination (MMSE) cada 6 meses durante un periodo de hasta 36 meses después de la punción lumbar. El análisis estadístico se basó en el modelo lineal de efectos mixtos (LME).	La diferencia significativa más temprana se observó en la clase A+T+/N+ a los 12 meses después del inicio. El efecto de la clase ATN sobre el deterioro cognitivo futuro se confirmó para un conjunto diferente de umbrales del LCR. Todos los biomarcadores basales individuales del LCR, incluida la relación A β 42 /t-tau, mostraron una correlación significativa con el deterioro cognitivo posterior, y la correlación más alta se observó para A β 42 /t-tau.	La clasificación ATN basada en biomarcadores del LCR tiene un valor pronóstico estadísticamente significativo y clínicamente relevante para la evolución del deterioro cognitivo en un periodo de 3 años en un entorno de práctica clínica.
5 2	Pubmed	Association of Plasma and Cerebrospinal Fluid Alzheimer Disease Biomarkers With Race and the Role of Genetic Ancestry, Vascular Comorbidities, and Neighborhood Factors	Hajjar lhab et al	2022	Estados Unidos	DOI: 10.1001/jamnetworkopen.2022.35068	X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO TRANSVERSAL	ROBVIS	Investigar las diferencias en los biomarcadores plasmáticos según raza y ascendencia genética y explorar posibles explicaciones subyacentes para estas diferencias.	Este estudio transversal utilizó datos de los participantes del Programa de Investigación sobre el Cerebro, el Estrés, la Hipertensión y el Envejecimiento (B-SHARP), un estudio observacional realizado en el área metropolitana de Atlanta. Los participantes se inscribieron entre el 1 de marzo de 2016 y el 1 de enero de 2020.	Se observó un patrón similar en los biomarcadores del LCR, excepto para A β 42 y A β 40. Aunque los análisis no ajustados revelaron una asociación entre estos biomarcadores y la ascendencia africana, estas asociaciones no fueron significativas después de ajustar por las mismas covariables. Las diferencias por raza autoinformada no se explicaron por diversos factores de riesgo cardiovascular, proteína C reactiva, nivel educativo o índice de privación de área.	Los resultados indicaron que los niveles plasmáticos de p-tau 181, A β 40 y NFL eran más bajos en individuos afroamericanos según la raza autodeclarada, pero no según la ascendencia genética. Estas diferencias no se explicaron por los riesgos cardiovasculares o las diferencias en el estadio clínico. Estas diferencias raciales deben tenerse en cuenta en las interpretaciones clínicas y en las evaluaciones de los ensayos clínicos para evitar un aumento adicional de la subrepresentación de los individuos afroamericanos en los ensayos de enfermedad de Alzheimer.

53	Pubmed	Tear biomarkers for Alzheimer's disease screening and diagnosis (the TearAD study): design and rationale of an observational longitudinal multicenter study	Van de Sande Nienke et al	2023	Países Bajos	DOI: 10.1186/s12883-023-03335-y	X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO LONGITUDINAL OBSERVACIONAL	ROBVIS	Validar los resultados anteriores en una cohorte más grande y evaluar la precisión diagnóstica de los biomarcadores lagrimales para discriminar entre individuos con y sin neurodegeneración, determinada por la atrofia del hipocampo.	Es un estudio multicéntrico longitudinal observacional en el que participarán 50 controles cognitivamente sanos, 50 pacientes con deterioro cognitivo subjetivo, 50 pacientes con deterioro cognitivo leve y 50 pacientes con demencia por enfermedad de Alzheimer de la clínica de memoria. Los participantes serán examinados al inicio, al cabo de un año y a los dos años de seguimiento. Las evaluaciones del estudio incluyen pruebas neuropsicológicas y examen oftálmico. Todos los participantes recibirán una resonancia magnética y un subconjunto de la población del estudio se someterá a una recolección de líquido cefalorraquídeo y una tomografía por emisión de positrones (PET) amiloide. El líquido lagrimal se recolectará con tiras de Schirmer y se determinarán los niveles de Aβ38, Aβ40, Aβ42, t-tau y p-tau en el líquido lagrimal mediante inmunoensayos multiplex. Se recolectarán muestras de sangre de todos los participantes. Se obtendrán imágenes de la retina con una cámara de fondo de ojo estándar, hiperespectral y de campo ultra amplio.	No hay resultados en el artículo	El estudio TearAD proporcionará información sobre el posible uso diagnóstico de los biomarcadores lagrimales como una herramienta mínimamente invasiva y de bajo costo para la detección y el diagnóstico de la EA.
----	--------	---	---------------------------	------	--------------	---------------------------------	---	---	------------------------------------	--------	---	---	----------------------------------	---

5 4	Pubmed	Cerebrospinal fluid p-tau217 performs better than p-tau181 as a biomarker of Alzheimer's disease	Janelidze Shorena et al	2020	Suecia	DOI: 10.1038/s41467-020-15436-0	X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO OBSERVACIONAL	ROBVIS	Investigar el desempeño del p-tau217 en el LCR como biomarcador de EA en comparación con p-tau181.	Controles cognitivamente intactos (n = 65) y pacientes con DCL 43 (n = 29), demencia AD 44 (n = 43), PD 45 (n = 10), PDD 46 (n = 17), PSP 47 (n = 6), DLB 48 (n = 7), CBS 49 (n = 7) y FTD 50 , 51 (n = 10) fueron reclutados del estudio sueco BioFINDER. Todos los participantes se sometieron a una historia clínica, un examen neurológico completo, pruebas neuropsicológicas y LP.	En la cohorte sueca BioFINDER (n = 194), p-tau217 muestra correlaciones más fuertes con el trazador de tomografía por emisión de positrones (PET) de tau [18 F]flortaucipir, e identifica con mayor precisión a los individuos con una retención anormalmente aumentada de [18 F]flortaucipir. Además, los aumentos longitudinales de p-tau217 son mayores en comparación con p-tau181 y se correlacionan mejor con la captación de [18 F]flortaucipir. El p-tau217 se correlaciona mejor que el p-tau181 con las mediciones de carga de amiloide-β neocortical en LCR y PET y distingue con mayor precisión la demencia por EA de los trastornos neurodegenerativos no relacionados con EA. Se corroboran correlaciones más altas entre p-tau217 y [18 F]flortaucipir en una cohorte independiente del ensayo EXPEDITION3 (n = 32). Los resultados principales se validan utilizando un inmunoensayo p-tau217 diferente. Estos hallazgos sugieren que el p-tau217 podría ser más útil que el p-tau181 en el diagnóstico de la EA.	Se descubrió que la p-tau217 en el LCR se correlaciona más fuertemente que la p-tau181 con las mediciones PET de patologías de tau y amiloide en la EA y distingue con mayor precisión la demencia por EA de los trastornos neurodegenerativos no relacionados con la EA. Estos resultados sugieren un beneficio potencial de implementar la p-tau217 en el LCR como un biomarcador de la EA en la práctica clínica.
--------	--------	--	-------------------------	------	--------	---------------------------------	---	---	-----------------------	--------	--	---	--	--

5	Pubmed	Racial Disparity in Cerebrospinal Fluid Amyloid and Tau Biomarkers and Associated Cutoffs for Mild Cognitive Impairment	Garrett Stephanie et al	2019	Estados Unidos	DOI: 10.1001/jamnetworkopen.2019.17363	X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACION	ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES	ROBVIS	<p>Comparar los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR) en individuos afroamericanos y blancos con cognición normal y deterioro cognitivo leve (DCL), estimar los puntos de corte basados en la raza para estos biomarcadores que maximicen la discriminación diagnóstica entre cognición normal y deterioro cognitivo leve (DCL), y estudiar la asociación de las características demográficas, el rendimiento cognitivo y los factores de riesgo vascular comunes con estas diferencias.</p> <p>Este estudio de casos y controles, realizado del 1 de marzo de 2016 al 31 de enero de 2019, incluyó a participantes de la cohorte del Programa de Investigación sobre Estrés Cerebral, Hipertensión y Envejecimiento que se sometieron a una evaluación inicial. Los participantes tenían 50 años o más y fueron reclutados en el área de Atlanta, Georgia.</p> <p>Se analizaron los datos de 362 participantes del estudio, de los cuales 152 eran afroamericanos, 230 eran mujeres y 189 tenían deterioro cognitivo leve (DCL). Después del ajuste por características demográficas y rendimiento cognitivo, se observaron niveles medios más bajos en afroamericanos frente a individuos blancos con DCL para tau. No hubo diferencias raciales en el grupo con cognición normal ni en los volúmenes del hipocampo en el grupo con deterioro cognitivo leve. Los puntos de corte para los biomarcadores del LCR fueron más altos para Aβ1-42 en los afroamericanos en relación con los individuos blancos y más bajos para los niveles de tau.</p> <p>Este estudio encontró que los individuos afroamericanos tenían niveles más bajos de biomarcadores basados en tau que probablemente no se explicaban por el grado de la etapa de la enfermedad o la neurodegeneración reflejada por los volúmenes del hipocampo. Este estudio sugiere que la raza es un factor importante a la hora de interpretar los biomarcadores del LCR, especialmente en el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer prodrómica. Parece que el uso de la relación pTau181 a Aβ1-42 puede mejorar estas diferencias.</p>
---	--------	---	-------------------------	------	----------------	--	---	---	------------------------------	--------	--

5 6	Pubmed	Cerebro-spinal fluid biomarker levels: phosphorylated tau (T) and total tau (N) as markers for rate of progression in Alzheimer's disease	Wattmo Carina, Blennow Kaj, Hansson Oskar	2020	Suecia	DOI: 10.1186/s12883-019-1591-0	X	RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACION	ESTUDIO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO	ROBVIS	Investigar las posibles asociaciones entre los niveles de tau fosforilada (P-tau) y tau total (T-tau) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) con la respuesta a corto plazo al tratamiento con inhibidores de la colinesterasa (ChEI), el resultado longitudinal y las tasas de progresión en la enfermedad de Alzheimer (EA).	Este estudio observacional prospectivo incluyó a 129 participantes con diagnóstico clínico de EA leve a moderada, a quienes se les realizó una punción lumbar. Se analizaron los biomarcadores del LCR amiloide- β 1-42 (A β 42), P-tau y T-tau con tecnología xMAP. Se evaluaron las capacidades cognitivas, globales, instrumentales y de actividades básicas de la vida diaria (AVD) al inicio de la terapia con ChEI y semestralmente durante 3 años.	Todos los pacientes tenían A β 42 anormal (A+). 58 individuos mostraron P-tau y T-tau normales, 12 P-tau anormal/T-tau normal, 17 P-tau normal/T-tau anormal y 42 P-tau y T-tau anormales. Los participantes con A+ T+ (N)+ eran más jóvenes que A+ T- (N)+ al inicio estimado de la EA y al inicio de los ChEI. La proporción de respondedores a los 6 meses a los ChEI y el deterioro/año después del inicio del tratamiento no difirió entre los perfiles AT(N) en ninguna escala. Se observó un mayor porcentaje de pacientes globalmente mejorados/sin cambios en el grupo A+ T- (N)- después de 12, 30 y 36 meses de terapia con ChEI, pero no en otras evaluaciones. En los portadores de APOE ϵ 4, se encontraron relaciones lineales entre un mayor deterioro cognitivo/año y una tau más alta; puntuación del Mini-Mental State Examination - T-tau y subescala cognitiva de la Alzheimer's Disease Assessment Scale - P-tau. También se detectó una correlación más rápida en las AVD instrumentales (IADL) y una T-tau más alta. Estas asociaciones no se demostraron en los no portadores de ϵ 4.	Se observó una edad más joven y un deterioro global más rápido en pacientes con EA con tau patológica y neurodegeneración, y de las AIVD más rápido se relacionaron con una mayor P-tau o T-tau solo en los portadores de APOE ϵ 4. Los resultados podrían indicar una asociación entre una patología de tau/lesión neuronal más pronunciada y el alelo APOE ϵ 4 que conduce a un peor pronóstico.
--------	--------	---	---	------	--------	--------------------------------	---	--------------------------------------	-----------------------------------	--------	---	---	--	--

5 7	Pubmed	Association of sex and APOE ε4 with brain tau deposition and atrophy in older adults with Alzheimer's disease	Yan Shaozhen et al	2020	Estados Unidos	DOI: 10.7150/thno.48522	X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO OBSERVACIONAL	ROBVIS	<p>Evaluar la asociación del sexo y el alelo ε4 de la apolipoproteína E (APOE) con el depósito de tau cerebral y la atrofia en adultos mayores con enfermedad de Alzheimer (EA) utilizando tomografía por emisión de positrones (PET) cuantitativa 18 F-AV-1451 y resonancia magnética (MRI).</p> <p>Se descargaron de la base de datos de la Iniciativa de Neuroimagen de la Enfermedad de Alzheimer (ADNI) imágenes PET de tau 18 F-AV-1451 preprocesadas, imágenes de RM estructural ponderadas en T1 sin procesar, información demográfica, mediciones de tau total (t-tau) y tau fosforilada (p-tau) en líquido cefalorraquídeo (LCR) de 57 personas mayores con EA. Se aplicó un método de corrección de volumen parcial (PVC) de Van Cittert reborroso iterativamente a todas las imágenes PET preprocesadas. Se utilizaron imágenes de RM para la normalización espacial de la PET y el cálculo del volumen de materia gris. Se calculó la relación de valor de captación estandarizada (SUVR) de la PET de 18 F-AV-1451 en relación con la materia gris del cerebelo. Se evaluó el efecto del sexo y el estado de APOE ε4 en el SUVR y el volumen de materia gris tanto a nivel de la región de interés (ROI) como a nivel de vóxel.</p>	<p>Las mujeres portadoras de APOE ε4 (FAC) tuvieron SUVR de 18 F-AV-1451 significativamente mayores en las regiones temporal lateral, parietal, cingulada posterior, temporal medial, temporal inferior, corteza entorinal, amígdala y giro parahipocámpal, y exhibieron volúmenes de materia gris menores en las regiones cingulada posterior, temporal medial, temporal inferior y amígdala, en comparación con las no FAC (NFAC) compuestas por mujeres no portadoras de APOE ε4, hombres portadores de APOE ε4 y hombres no portadores de APOE ε4. El análisis voxelwise reveló grupos del prosencéfalo y límbicos con mayores SUVR de 18 F-AV-1451 y menor volumen de materia gris entre las FAC en comparación con las NFAC. Las correlaciones negativas entre los SUVR de 18 F-AV-1451 ROI y los volúmenes de materia gris fueron significativas después de ajustar por edad y años de educación.</p>	<p>Entre los individuos de edad avanzada con EA, el sexo modificó los efectos del alelo APOE ε4 en la deposición de tau específica de la región y el volumen de materia gris. Los FAC tuvieron SUVR PET tau específico de la región cerebral elevado y menor volumen de materia gris en comparación con los NFAC. El estudio proporciona una base para el uso de la medicina de precisión en el diagnóstico de la EA y la evaluación de la terapéutica utilizando PET 18 F-AV-1451 y MRI estructural.</p>
--------	--------	---	--------------------	------	----------------	-------------------------	---	---	-----------------------	--------	---	--	---

58	Pubmed	Cerebrospinal fluid ceruloplasmin levels predict cognitive decline and brain atrophy in people with underlying β -amyloid pathology	Diouf Ibrahima, Bush Ashley, Ayton Scott	2020	Estados Unidos	DOI: 10.1016/j.jnbd.2020.104810	X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO OBSERVACIONAL	ROBVIS	<p>Investigarel nivel de Cp en el LCR de una cohorte de EA bien caracterizada y observar su asociación con la progresión longitudinal de la enfermedad.</p> <p>Se realizó un estudio observacional de 268 personas de la cohorte de neuroimagen de la enfermedad de Alzheimer (ADNI). Los sujetos fueron clasificados clínicamente como pacientes con EA, deterioro cognitivo leve (DCL) o cognitivamente normales (CN), y también fueron clasificados como positivos para β-amiloide utilizando umbrales establecidos en la relación t-tau/Aβ 42 en el LCR . Los sujetos se sometieron a pruebas cognitivas y estudios de resonancia magnética cada 6 meses durante 2 años, y luego anualmente durante hasta 6 años.</p> <p>Al inicio del estudio, la Cp en el LCR no se asoció con el diagnóstico clínico o patológico, pero encontramos una asociación inesperada entre la Cp en el LCR y los niveles de apolipoproteína E en el LCR. En el análisis longitudinal, un nivel alto de Cp en el LCR se asoció con un deterioro cognitivo acelerado (evaluado por ADAS-Cog, CDR-SB y MMSE) y un aumento del volumen ventricular en personas clasificadas como DCL y que tenían una patología β-amiloide subyacente.</p> <p>Estos resultados plantean nuevos interrogantes sobre el papel de Cp en la neuroinflamación, el estrés oxidativo y las vías APOE implicadas en la EA, y revelan el potencial de esta proteína para utilizarse como biomarcador en el pronóstico de la enfermedad.</p>
----	--------	---	--	------	----------------	---------------------------------	---	---	-----------------------	--------	---

59	Pubmed	Alzheimer's cerebrospinal biomarkers from Lumipulse fully automated immunoassay: concordance with amyloid-beta PET and manual immunoassay in Koreans : CSF AD biomarkers measured by Lumipulse in Koreans	Moon Sohee et al	2021	Corea del Sur	DOI: 10.1186/s13195-020-00767-3	X	RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACION	ESTUDIO OBSERVACIONAL LONGITUDINAL PROSPECTIVO	ROBVIS	<p>Evaluar la utilidad clínica de los biomarcadores de la EA en el LCR del inmunoensayo totalmente automatizado Lumipulse basado en el estado de la tomografía por emisión de positrones (PET) de β-amiloide ($A\beta$) comparándolos con los de dos inmunoensayos manuales, en coreanos.</p> <p>Entre 331 participantes coreanos inscritos en un estudio observacional longitudinal prospectivo de 3 años de la cohorte de validación del Estudio Coreano sobre el Envejecimiento Cerebral para el Diagnóstico Temprano y la Predicción de la EA, 139 (29 CN, 58 SCD, 29 MCI y 23 EA) proporcionaron LCR y 271 se sometieron a PET amiloide basal (n = 128 con LCR superpuesto y PET $A\beta$, y 143 sin LCR). Se realizaron tres pruebas anuales de función cognitiva y neuropsiquiátrica. $A\beta_{42}$, $A\beta_{40}$, tau total y tau fosforilada 181 se midieron mediante inmunoensayo completamente automatizado Lumipulse y dos inmunoensayos manuales (INNO-BIA AlzBio3, INNOTEST). Se evaluó la utilidad clínica de los puntos de corte de los biomarcadores del LCR, basados en 128 participantes con PET $A\beta$.</p>	<p>Las puntuaciones cognitivas y neuropsicológicas difirieron significativamente entre los grupos, con un rendimiento descendente entre CN>SCD>DCL>EA. Los niveles de biomarcadores entre los inmunoensayos estaban fuertemente intercorrelacionados. Determinamos el estado de $A\beta$-PET en un subgrupo sin LCR (n = 143), y luego cuando aplicamos los puntos de corte de biomarcadores de LCR determinados en función del estado de $A\beta$-PET, los biomarcadores de LCR (puntos de corte de $642,1 \text{ pg/mL}$ para $A\beta_{42}$, $0,060$ para $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, $0,315$ para t-tau/$A\beta_{42}$ y $0,051$ para p-tau/$A\beta_{42}$, respectivamente) mostraron una buena concordancia con $A\beta$-PET (rangos generales de AUC de $0,840$-$0,898$). El uso de los puntos de corte del LCR basados en la PET-$A\beta$ mostró una excelente discriminación diagnóstica entre la EA y la NC ($A\beta_{42}$, $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, t-tau/$A\beta_{42}$ y p-tau/$A\beta_{42}$) con rangos generales de AUC de $0,876$ a $0,952$. Durante el seguimiento, los participantes con una firma de LCR similar a la EA determinada por los puntos de corte basados en la PET-$A\beta$ de Lumipulse mostraron una rápida progresión del deterioro cognitivo en 139 sujetos, después del ajuste por posibles factores de confusión, en comparación con aquellos con una firma de LCR normal.</p>	<p>Los biomarcadores de EA en el LCR medidos mediante diferentes plataformas de inmunoensayo muestran una fuerte correlación con la PET-$A\beta$ en coreanos. Los puntos de corte de los biomarcadores en el LCR basados en la PET-$A\beta$ específicos de Corea medidos mediante el ensayo Lumipulse predicen firmemente la progresión del deterioro cognitivo. La utilidad clínica de los biomarcadores en el LCR de plataformas de inmunoensayo totalmente automatizadas debería evaluarse en cohortes más grandes y más diversas.</p>
----	--------	---	------------------	------	---------------	---------------------------------	---	--------------------------------------	--	--------	--	--	---

60	Pubmed	Amyloid- β levels and cognitive trajectories in non-demented pTau181-positive subjects without amyloidopathy	Oberstein Timo et al	2022	Alemania	DOI: 10.1093/brain/awac297	X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO OBSERVACIONAL	ROBVIS	<p>Comparar las frecuencias relativas de los grupos A+T+N±, A+T-N±, A-T+N± y A-T-N- para determinar si la composición de nuestra cohorte difiere de la de otros estudios; la tasa de conversión a demencia; el deterioro cognitivo específico del dominio entre los grupos; y las tasas de atrofia anualizadas de los hipocampos y los lóbulos temporales mesiales.</p> <p>La cohorte fue reclutada en el departamento de memoria de la Clínica de Psiquiatría y Psicoterapia ubicada en la FAU Erlangen-Nuremberg durante el periodo de abril de 2010 a noviembre de 2021. Los participantes de la cohorte de Erlangen debían tener una punción lumbar con un conjunto completo de datos disponibles para Aβ 42, la relación entre Aβ 42 y Aβ 40 (Aβ 42 /Aβ 40), pTau181 y tTau en LCR, una exploración cerebral estructural y una evaluación neuropsicológica dentro de los 6 meses.</p>	<p>El deterioro cognitivo y la tasa de atrofia hipocampal fueron significativamente mayores en A+T+N± en comparación con A-T+N±, mientras que no hubo diferencia entre A-T+N± y A-T-N-. Además, no hubo diferencia significativa entre A-T+N± y controles en el riesgo de demencia [cociente de riesgo 0,3, intervalo de confianza del 95% (0,1, 1,9)]. Sin embargo, A-T+N± y A-T-N- pudieron distinguirse en función de sus niveles de Aβ 42 y Aβ 40. Tanto los niveles de Aβ 40 como los de Aβ 42 aumentaron significativamente en A-T+N± en comparación con los controles.</p>	<p>La investigación de las circunstancias de elevación simultánea de pTau y Aβ podría proporcionar una visión más profunda del proceso bajo el cual Aβ se vuelve patológico.</p>
----	--------	--	----------------------	------	----------	----------------------------	---	---	-----------------------	--------	--	---	--

6 1	Pubmed	Different inflammatory signatures based on CSF biomarkers relate to preserved or diminished brain structure and cognition	Hayek Dayana et al	2024	Alemania	DOI: 10.1038/s41380-023-02387-3	X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO OBSERVACIONAL	ROBVIS	<p>Identificar firmas inflamatorias de marcadores relacionados con el sistema inmunitario del LCR que se relacionan con cambios en la estructura cerebral y la cognición en todo el espectro clínico que va desde el envejecimiento normal hasta la EA.</p> <p>La cohorte DELCODE es un estudio observacional multicéntrico alemán con detalles proporcionados en [19]. Nuestro estudio incluyó un total de 295 sujetos de la cohorte DELCODE con marcadores inflamatorios y de EA en LCR disponibles (es decir, panel completo de todos los marcadores que se describen a continuación). La muestra incluyó 70 HC, 22 ADR, 97 SCD, 69 pacientes con DCL y 37 con DAT. De ellos, 261 sujetos tenían mapas de volumen de GM/WM basales, 249 tenían datos de WMH, 175 tenían datos de atrofia de GM longitudinales y 204 datos cognitivos longitudinales</p>	<p>Un análisis de componentes principales de los marcadores del LCR reveló cuatro componentes inflamatorios (PC). De estos, el primer componente PC1 (alta carga de sTyr³, sAXL, sTREM2, YKL-40 y C1q) se asoció con una edad más avanzada y niveles más altos de p-tau, pero con menos Aβ patológico cuando se controló por p-tau. PC2 (alta carga de PCR, IL-18, factor de complemento F/H y C4) se relacionó con el género masculino, un índice de masa corporal más alto y un mayor riesgo vascular. Los niveles de PC1, ajustados para los marcadores de EA, se relacionaron con mayores volúmenes de GM y WM, menos WMH, mejor memoria basal y tasas de atrofia más lentas en áreas relacionadas con EA y menor deterioro cognitivo. Por el contrario, PC2 se relacionó con menores volúmenes de GM y WM y peor memoria al inicio.</p>	<p>El estudio identificó distintas firmas de biomarcadores inflamatorios, reflejadas por marcadores que probablemente aumentan juntos en el contexto de la EA o el riesgo vascular, que parecen representar procesos inflamatorios beneficiosos o perjudiciales con respecto a la integridad cerebral.</p>
--------	--------	---	--------------------	------	----------	---------------------------------	---	---	-----------------------	--------	--	--	--

6 2	Pubmed	Location of pathogenic variants in PSEN1 impacts progression of cognitive, clinical, and neurodegenerative measures in autosomal-dominant Alzheimer's disease	Schultz Stephanie	2023	Alemania	DOI: 10.1111/ace.13871	X	NO RELACION ADO AL TEMA DE INVESTIGACION	ESTUDIO OBSERVACIONAL	ROBVIS	Comprender la patobiología de la ADAD y explicar una parte sustancial de la heterogeneidad interindividual en los ensayos clínicos de ADAD en curso.	DIAN-Obs inscribe a individuos de familias portadoras de una variante patógena en PSEN1, PSEN2 o APP que conduce a ADAD. Incluimos a individuos portadores de variantes patógenas de PSEN1 que habían completado una tomografía por emisión de positrones (PET) de β -amiloide, una resonancia magnética (MRI), una evaluación clínica y cognitiva y Mini-Mental State Examination. Los individuos se agruparon en función de la ubicación del dominio proteico afectado, es decir, los dominios transmembrana o citoplasmático. Los hermanos no portadores (NC) de DIAN-Obs se incluyeron como grupo de control. Los portadores de las variantes patógenas CY y TM; intervalo de tiempo de seguimiento de 2-3 años con datos disponibles al inicio y al menos una visita de seguimiento se incluyeron en los análisis longitudinales.	Si bien se encontró que tanto el grupo CY como el grupo TM tenían niveles elevados de $A\beta$ de manera similar en comparación con el grupo NC, los portadores de TM tenían un mayor deterioro cognitivo, un volumen hipocampal más pequeño y niveles elevados de tau fosforilada en todo el espectro de las fases presintomática y sintomática de la enfermedad en comparación con el grupo CY, utilizando datos tanto transversales como longitudinales. Como distintas porciones de PSEN1 están involucradas de manera diferencial en el procesamiento de APP por la γ -secretasa y la generación de especies tóxicas de β -amiloide	Estos resultados tienen implicaciones importantes para comprender la patobiología de la ADAD y explicar una parte sustancial de la heterogeneidad interindividual en los ensayos clínicos de ADAD en curso.
--------	--------	---	----------------------	------	----------	------------------------	---	--	--------------------------	--------	--	--	---	---

63	Pubmed	Association of midlife vascular risk and AD biomarkers with subsequent cognitive decline	Pettigrew Corinne et al	2020	Estados Unidos	DOI: 10.1212/WNL.0000000000010946	X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO DE COHORTE OBSERVACIONAL	ROBVIS	<p>Determinar si el riesgo vascular y los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer (EA) tienen efectos independientes o sinérgicos sobre el deterioro cognitivo y si el riesgo vascular está asociado con la acumulación de la patología de la EA medida por el cambio en los biomarcadores a lo largo del tiempo.</p> <p>Al inicio del estudio, los participantes (n = 168) tenían una cognición normal y tenían tanto un estado de factor de riesgo vascular como biomarcadores proximales del LCR disponibles. El riesgo vascular inicial se cuantificó con una puntuación de riesgo vascular compuesta que reflejaba la presencia o ausencia de hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, tabaquismo actual y obesidad. Los biomarcadores del LCR de β-amiloide ($A\beta$) 1-42, tau total (t-tau) y tau fosforilada (p-tau) se utilizaron para crear grupos dicotómicos de biomarcadores de EA altos y bajos (basados en $A\beta$ 1-42 y tau). Se utilizaron modelos lineales de efectos mixtos para examinar el cambio en una puntuación compuesta cognitiva y el cambio en los biomarcadores del LCR.</p>	<p>No hubo evidencia de una relación sinérgica entre la puntuación de riesgo vascular y los biomarcadores de EA en el LCR y el deterioro cognitivo. En cambio, la puntuación de riesgo vascular (estimación -0,022, intervalo de confianza del 95 % [IC] -0,043 a -0,002, p = 0,03) y los biomarcadores de EA (estimación -0,060, IC del 95 % -0,096 a -0,024, p = 0,001) se asociaron de forma independiente y aditiva con el deterioro cognitivo. Además, la puntuación de riesgo vascular no se relacionó con los niveles o la tasa de cambio de $A\beta$ 1-42, t-tau o p-tau en el LCR.</p>	<p>Los resultados de este estudio de cohorte observacional sugieren que el riesgo vascular y los biomarcadores de la patología de EA, cuando se miden en la mediana edad, actúan a lo largo de vías independientes y subrayan la importancia de tener en cuenta múltiples factores de riesgo para identificar a los individuos cognitivamente normales con mayor riesgo de deterioro cognitivo.</p>
----	--------	--	-------------------------	------	----------------	-----------------------------------	---	---	----------------------------------	--------	---	--	---

64	Pubmed	Ventricular volume in relation to lumbar CSF levels of amyloid- β 1-42, tau and phosphorylated tau in iNPH, is there a dilution effect?	Lidén Simon, Farahmand Dan, Laurell Katarina	2022	Suecia	DOI: 10.1186/s12987-022-00353-9	X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO OBSERVACIONAL TRANSVERSAL	ROBVIS	<p>Investigar la presencia de un efecto de dilución, mediante el estudio de la relación entre el volumen ventricular (VV) y los niveles de los biomarcadores del LCR.</p> <p>En este estudio observacional transversal, se obtuvieron imágenes por resonancia magnética (IRM) preoperatorias y LCR lumbar de 136 pacientes con una edad media de 76 años, 89 hombres y 47 mujeres, seleccionados para el tratamiento quirúrgico de la HNPi. El volumen del LCR de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo se segmentó en la IRM y se relacionó con las concentraciones preoperatorias de $A\beta$42, tau y p-tau.</p>	<p>En la muestra total, VV (mediana 140,7 mL) se correlacionó débilmente (r s = -0,17) con $A\beta$42 (mediana 534 pg/mL), pero no con tau (mediana 216 pg/mL) ni p-tau (mediana 31 pg/mL). En un análisis de subgrupos, la correlación entre VV y $A\beta$42 solo estuvo presente en el grupo masculino (r s = -0,22, p = 0,038). Además, $A\beta$42 se correlacionó positivamente con tau (r s = 0,30, p = 0,004) y p-tau (r s = 0,26, p = 0,012) en hombres, pero no en mujeres.</p>	<p>Los resultados no respaldaron un efecto de dilución importante en iNPH, al menos no en mujeres. El único resultado a favor de la dilución fue una correlación negativa débil entre VV y $A\beta$42, pero no con los otros biomarcadores del LCR lumbar. Los diferentes resultados entre hombres y mujeres sugieren que las futuras investigaciones del patrón del LCR en iNPH se beneficiarían del análisis de subgrupos basado en el sexo.</p>
----	--------	---	--	------	--------	---------------------------------	---	---	-----------------------------------	--------	--	--	---

6 5	Pubmed	Association of years to parent's sporadic onset and risk factors with neural integrity and Alzheimer biomarkers	Urquijo Eider et al	2020	España	DOI: 10.1212/WNL.00000000000010527	X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACIÓN	ESTUDIO OBSERVACIONAL	ROBVIS	<p>Evaluar la hipótesis de que la proximidad a la edad parental de inicio (AAO) en la enfermedad de Alzheimer (EA) esporádica está asociada con mayores alteraciones de los biomarcadores de EA y lesión neuronal durante la mediana edad y evaluar el papel de los factores no modificables y modificables.</p> <p>Este estudio observacional incluyó a 290 participantes cognitivamente sanos (UC) con antecedentes familiares (AF) de EA esporádica diagnosticada clínicamente (edad 49-73 años) del estudio Alzheimer's and Families (ALFA). Se utilizaron los índices de captación estandarizados de [¹⁸F]flutemetamol-PET, la relación 42/40 de β-amiloide en LCR y la tau fosforilada como biomarcadores de EA. Los volúmenes del hipocampo y la tau total en LCR se utilizaron como biomarcadores de lesión neuronal. Se calcularon indicadores de salud mental y vascular. En modelos de regresión múltiple, evaluamos el efecto de la proximidad a la AAO parental y su interacción con la edad sobre la EA y los biomarcadores de lesión neuronal. Luego, evaluamos los efectos de la carga de AF (número de padres afectados), el sexo, la APOE ε4, la educación y la salud vascular y mental.</p> <p>La proximidad a la AAO parental se asoció con β-amiloide, pero no con biomarcadores de lesión neuronal, e interactuó con el sexo y la edad, lo que demuestra que las mujeres y los participantes mayores tenían un aumento de β-amiloide. La carga de FH y APOE ε4 mostraron contribuciones independientes a la carga de β-amiloide. La educación y los indicadores de salud mental y vascular no se asociaron con biomarcadores de EA. Sin embargo, los indicadores de salud mental más bajos se asociaron con volúmenes hipocámpales disminuidos con la edad.</p> <p>La identificación de los cambios más tempranos en los biomarcadores y los factores modificables que deben abordarse en las intervenciones tempranas es crucial para la prevención de la EA. La proximidad a la AAO de los padres puede ofrecer un cronograma para la detección de cambios incipientes de β-amiloide en las mujeres. En cohortes de mediana edad con mayor riesgo, la salud mental puede ser un objetivo para las intervenciones tempranas.</p>
--------	--------	---	---------------------	------	--------	------------------------------------	---	---	-----------------------	--------	--

66	Pubmed	Axonal Injury Partially Mediates Associations Between Increased Left Ventricular Mass Index and White Matter Damage	Moore Elizabeth et al	2022	Estados Unidos	DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.034349	X	NO RELACIONADO AL TEMA DE INVESTIGACION	ESTUDIO OBSERVACIONAL LONGITUDINAL	ROBVIS	<p>Evaluar si el índice de masa del VI se relacionaba con los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR) de activación microglial (sTREM2), lesión axonal (neurofilamento ligero (NFL)), neurodegeneración (tau total) y amiloide-β, y si estos biomarcadores explicaban parcialmente las asociaciones entre el aumento del índice de masa del VI y el daño de la sustancia blanca.</p> <p>Se incluyeron participantes del Proyecto de Memoria y Envejecimiento de Vanderbilt que se sometieron a resonancia magnética cardíaca, punción lumbar e imágenes del tensor de difusión (DTI) (n = 142, 72 ± 6 años, 37% deterioro cognitivo leve (DCL), 32% apolipoproteína E (APOE) ε4 positiva, índice de masa del VI 51,4 ± 8,1 g/m², NFL 1070 ± 588 pg/mL). Las regresiones lineales y los análisis voxel-wise relacionaron el índice de masa del VI con cada biomarcador y métricas de DTI, respectivamente. Los modelos de seguimiento evaluaron las interacciones con DCL y APOE-ε4. En los modelos donde el índice de masa del VI se relacionó significativamente con un biomarcador y la microestructura de la materia blanca, evaluamos si el biomarcador mediaba las asociaciones de la materia blanca.</p> <p>El índice de masa del VI no se relacionó con los biomarcadores del LCR (valores p > 0,33). El índice de masa del VI interactuó con el deterioro cognitivo leve (p = 0,01), de modo que un índice de masa del VI más alto se relacionó con un aumento de la NFL entre los participantes con deterioro cognitivo leve. También se observaron asociaciones entre los portadores de APOE-ε4 (valores p = 0,02). La NFL medió parcialmente hasta el 13 % del efecto del aumento del índice de masa del VI sobre el daño de la sustancia blanca.</p> <p>La remodelación cardiovascular subclínica, medida como un aumento del índice de masa del VI, se asocia con la degeneración neuroaxonal entre individuos con deterioro cognitivo leve y APOE-ε4. La degeneración neuroaxonal refleja parcialmente las asociaciones entre un índice de masa del VI más alto y daño de la sustancia blanca. Los hallazgos destacan que la degeneración neuroaxonal, en lugar de la amiloidosis o la microglia, puede ser más relevante en las vías entre la remodelación cardiovascular estructural y el daño de la sustancia blanca.</p>
----	--------	---	-----------------------	------	----------------	-----------------------------------	---	---	------------------------------------	--------	--

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Pablo Sebastián Guillén Gordillo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1724677263** e **Ivanna Naomi Noblecilla Vite** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0705419604**. En calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación **“Comparación diagnóstica de proteína tau en saliva y en líquido cefalorraquídeo para detección de Enfermedad de Alzheimer. Revisión Sistemática.”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconocemos a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizamos además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 26 de mayo de 2026



F:

Pablo Sebastián Guillén Gordillo
C.I. **1724677263**



F:

Ivanna Naomi Noblecilla Vite
C.I. **0705419604**