



DOCUMENTO DE CONSENSO

Biomarcadores en sangre para la enfermedad de Alzheimer: posicionamiento y recomendaciones de uso del Grupo de Estudio de Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología

M. Suárez-Calvet^{a,b,c,*}, C. Abdelnour^d, D. Alcolea^{e,f,g}, M. Mendióroz-Iriarte^{h,i}, M. Balasa^j, E. Morenas-Rodríguez^{k,l}, A. Puig-Pi Joan^{b,c}, P. Sánchez-Juan^m, A. Villarejo-Galende^{k,l}, R. Sánchez-Valle^{j,n,*} y por el Grupo de trabajo en biomarcadores en sangre del Grupo de Estudio de Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología¹

^a *Barcelonabeta Brain Research Center (BBRC), Pasqual Maragall Foundation, Barcelona, España*

^b *Servei de Neurologia, Hospital del Mar, Barcelona, España*

^c *Hospital del Mar Research Institute, Barcelona, España*

^d *Department of Neurology and Neurological Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, Estados Unidos*

^e *Servei de Neurologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España*

^f *Institut d'Investigacions Biomèdiques Sant Pau, Hospital de Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*

^g *CIBERNED, Centro de Investigación Biomédica en Red del Área de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Salud Carlos III, España*

^h *Navarrabiomed, Hospital Universitario de Navarra, Universidad Pública de Navarra, IdiSNA, Pamplona, España*

ⁱ *Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Navarra, IdiSNA, Pamplona, España*

^j *Unidad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos, Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona, Fundació de Recerca Clínic - Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España*

^k *Unidad de Trastornos Cognitivos, Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España*

^l *Grupo de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (Imas12), Madrid, España*

^m *Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía-Fundación CIEN, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España*

ⁿ *Departament de Medicina, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Institut de Neurociències, Universitat de Barcelona, Barcelona, España*

Recibido el 7 de agosto de 2024; aceptado el 19 de agosto de 2024

Accesible en línea el 21 de noviembre de 2024

PALABRAS CLAVE

Biomarcadores
sanguíneos;
Demencia;

Resumen

Introducción: El desarrollo de biomarcadores en sangre para detectar la enfermedad de Alzheimer (EA) representa uno de los avances recientes más significativos y algunos ya están disponibles para la práctica clínica. Por ello, el Grupo de Estudio de Conducta y Demencias

* Autores para correspondencia.

Correos electrónicos: msuarez@barcelonabeta.org (M. Suárez-Calvet), rsanchez@clinic.cat (R. Sánchez-Valle).

¹ La composición del grupo se detalla en el Anexo 1.

Enfermedad de
Alzheimer;
Diagnóstico precoz

de la Sociedad Española de Neurología ha formado un grupo de trabajo para revisar su estado actual y elaborar recomendaciones de consenso para su implementación clínica.

Desarrollo: Este documento fue elaborado por neurólogos/as del Grupo de Estudio de Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología en dos fases. Primero, un grupo coordinador definió las líneas básicas del documento, acordó recomendaciones iniciales basadas en una revisión bibliográfica y redactó un borrador. Posteriormente, la propuesta fue revisada por todo el grupo de trabajo, se consideraron todos los comentarios y el grupo coordinador ajustó las recomendaciones hasta lograr un acuerdo entre los participantes.

Conclusiones: El documento de consenso subraya la importancia del diagnóstico temprano de la EA. Recomienda interpretar los biomarcadores en sangre en el contexto clínico del paciente, no de forma aislada. Las unidades especializadas pueden empezar a emplearlos, pero esto debe acompañarse de investigación continua. Se requieren más datos para su uso en neurología general y atención primaria. No se recomienda su uso en personas asintomáticas, en cribados poblacionales o como pruebas directas al consumidor. Los sistemas públicos de salud deben facilitar su implementación, mediante la correspondiente financiación, para garantizar un acceso equitativo. Este documento debe entenderse como un marco inicial sujeto a actualizaciones periódicas según surjan nuevos datos.

© 2024 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Blood biomarkers;
Dementia;
Alzheimer's disease;
Early diagnosis

Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: Positioning document and usage recommendations from the Behavioral Neurology and Dementia Study Group of the Spanish Society of Neurology

Abstract

Introduction: The development of blood biomarkers for detecting Alzheimer's disease (AD) represents one of the most significant recent advances, and some are already available for clinical practice. Therefore, the *Grupo de Estudio de Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología* has formed a working group to review the current status and develop consensus recommendations for their clinical implementation.

Development: This document was prepared by neurologists from the *Grupo de Estudio de Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología* in two phases. First, a coordinating group defined the basic guidelines of the document, agreed on initial recommendations based on a literature review, and drafted a preliminary version. Subsequently, the proposal was reviewed by the entire working group, all comments were considered, and the coordinating group adjusted the recommendations until consensus was achieved among the participants.

Conclusions: The consensus document highlights the importance of early diagnosis of AD. It recommends interpreting blood biomarkers in the patient's clinical context, not in isolation. Specialized units can start using them, but this should be accompanied by ongoing research. More data are needed for their use in general neurology and primary care. Their use is not recommended in asymptomatic individuals, population screenings, or as direct-to-consumer tests. Public health systems should facilitate their implementation through appropriate funding to ensure equitable access. This document should be understood as an initial framework subject to periodic updates as new data emerge.

© 2024 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El desarrollo de biomarcadores en sangre para detectar la enfermedad de Alzheimer (EA) representa uno de los avances recientes más significativos. Se han validado analítica y clínicamente múltiples biomarcadores en sangre (tabla 1)¹⁻¹², muchos de los cuales se han utilizado en investigación, ensayos clínicos y algunos ya están disponibles comercialmente. Ante la oportunidad y el desafío que plan-

tean, el Grupo de Estudio de Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología propone este documento de posición como un marco inicial para el uso de biomarcadores en sangre en la práctica clínica, sujeto a actualizaciones periódicas según aparezcan nuevos datos.

La demencia afecta a aproximadamente unas 900.000 personas en España, siendo la EA la causa más frecuente¹³. La progresiva implementación de biomarcadores ha permitido que en la actualidad podamos realizar un diagnóstico

Tabla 1 Principales biomarcadores de EA en sangre

Biomarcador en sangre	Método	Referencias
<i>Marcador de patología amiloide</i> Amiloide- β (A β) 42 (A β 42) o ratio A β 42/40	Espectrometría de masas, inmunoensayos	22-26
<i>Marcador de fosforilación y secreción de tau y/o patología tau</i> Tau fosforilada (p-tau) Subtipos de p-tau: p-tau 181, p-tau-217, p-tau231	Espectrometría de masas, inmunoanálisis	2,5,6,8,10,27-29
<i>Marcador de daño neuronal y/o neurodegeneración</i> Neurofilamentos de cadena ligera (NfL)	Inmunoanálisis	12,30
<i>Marcador de reactividad astrocitaria</i> Proteína ácida fibrilar glial (GFAP)	Inmunoanálisis	11,31-33

biológico, detectando la patología subyacente, es decir, el depósito de las proteínas amiloide- β (A β) y Tau¹⁴. Aunque los biomarcadores de referencia, como el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) o la tomografía por emisión de positrones (PET) con radiotrazadores de A β son seguros y fiables, su limitada disponibilidad, su invasividad o su elevado coste plantean desafíos de accesibilidad. Los biomarcadores en sangre ofrecen una alternativa valiosa al ser mínimamente invasivos, económicamente asequibles y escalables, favoreciendo la equidad en el acceso a estos avances.

El diagnóstico etiológico de la EA tiene beneficios sustanciales para los pacientes y sus allegados¹⁵. Actualmente es posible realizar un diagnóstico preciso y precoz (antes de la fase de demencia), lo que permite el inicio temprano de tratamientos específicos, el acceso a medidas de apoyo social y económico y una planificación futura adecuada. Considerando, además, la posible disponibilidad futura de fármacos modificadores de la enfermedad¹⁶⁻¹⁸, como las terapias anti-amiloide, la confirmación biológica de la EA mediante biomarcadores se vuelve imprescindible para su implementación efectiva¹⁹. Recientemente, los biomarcadores en sangre se han incluido en los nuevos criterios para el diagnóstico de la EA²⁰.

En este artículo, revisaremos brevemente el estado actual de los biomarcadores en sangre, abordaremos los requisitos mínimos necesarios para su aplicación en la práctica clínica, exploraremos sus posibles contextos de uso y discutiremos consideraciones éticas. Concluiremos presentando unas recomendaciones generales para su implementación clínica. Aunque es importante tener en cuenta que los biomarcadores pueden ser utilizados con otros objetivos (tabla suplementaria 1), nuestro foco es su potencial aplicación en el proceso diagnóstico del paciente.

El estado actual de los biomarcadores de EA en sangre

La aparición de nuevas técnicas analíticas de alta sensibilidad ha permitido detectar en la sangre proteínas provenientes del sistema nervioso central a concentraciones femtomolares. Entre estas técnicas destacan los ensayos de matriz de molécula única (*Simoa*, en sus siglas en inglés) o los ensayos basados en electroquimioluminiscencia (ECL). Ade-

más de los inmunoensayos, se han desarrollado métodos de inmunoprecipitación acoplada a la espectrometría de masas que han mostrado un rendimiento diagnóstico comparable al estudio del LCR y a la PET de amiloide, las pruebas de referencia actualmente²¹.

Los principales biomarcadores de la EA en sangre pueden ser clasificados (tabla 1)^{2,5,6,8,10-12,22-33} en: biomarcadores de patología amiloide (A β 42 y ratio A β 42/40), patología tau (p-tau181, p-tau217 y p-tau231), reactividad astrocitaria (GFAP) y daño neuronal y axonal (NfL).

Péptidos A β en sangre

En la actualidad existen diversas técnicas para determinar los niveles de péptidos A β en sangre, que incluyen espectrometría de masas²²⁻²⁴ o inmunoensayos automatizados^{25,26}. Varios estudios han demostrado que los niveles de A β 42 en sangre, y más específicamente la ratio A β 42/A β 40, correlacionan inversamente con los resultados de la PET de amiloide, y son capaces de distinguir entre pacientes con y sin depósitos de amiloide. Un estudio comparativo entre ocho ensayos diferentes de A β 42/40 en sangre, utilizando como pruebas de referencia el estudio de LCR y la PET de amiloide, reveló que las mediciones mediante técnicas de espectrometría de masas alcanzaban valores de área bajo la curva (AUC, en sus siglas en inglés) en el análisis ROC (*Receiver operating characteristic*, en sus siglas en inglés) superiores a los obtenidos con diversos inmunoensayos³⁴. La capacidad de discriminación mejora en algunos inmunoensayos si se tiene en cuenta el genotipo *APOE* ϵ 4^{24,35}.

A pesar de los prometedores resultados de estos biomarcadores, es importante considerar algunas limitaciones. La diferencia en los niveles de A β en sangre entre individuos con PET amiloide positivo y negativo es modesta, con una reducción del 8% al 15%. Esta reducción es significativamente menor que la observada en el LCR, que varía entre el 40% y el 60%^{36,37}. Esto es especialmente relevante al evaluar la robustez técnica de un ensayo. Para una clasificación de pacientes consistente y de utilidad clínica, un biomarcador debe tener un cambio porcentual mayor que el error analítico total. Además, las mediciones de A β en sangre son más sensibles que otros biomarcadores a las variaciones en las condiciones preanalíticas y al efecto de algunos fármacos^{38,39}. Por otro lado, la correlación entre los diferen-

tes ensayos no es muy alta, lo que sugiere que cada ensayo posiblemente detecta formas diferentes de A β . Finalmente, se ha observado que un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica puede modificar la correlación entre las mediciones en sangre y LCR de los péptidos A β ⁴⁰.

Proteína tau fosforilada (p-tau)

La medición de las proteínas tau fosforiladas (p-tau) en sangre es el biomarcador más prometedor en la EA. Las proteínas p-tau en la sangre representan una fracción reducida, aproximadamente el 5%, en comparación con los niveles presentes en el LCR, lo que ha dificultado enormemente su cuantificación hasta la llegada de métodos ultrasensibles. Durante muchos años se utilizaron ensayos diseñados para el LCR que se dirigían a la región media de tau. Sin embargo, hoy sabemos que los fragmentos de tau más abundantes en la sangre son los N-terminales. El desarrollo de ensayos dirigidos a esta región N-terminal ha permitido medir de manera más precisa estas proteínas en la sangre^{27,41}.

Las medidas plasmáticas de tau fosforilada en la treonina 181 (T181; p-tau181)^{2,5,6,27}, 217 (T217; p-tau217)^{8,28} o 231 (T231; p-tau231)^{10,29} tienen un alto rendimiento diagnóstico para diferenciar la EA de otras enfermedades neurodegenerativas, incluso en la fase de deterioro cognitivo leve. Estos resultados han sido validados en estudios neuropatológicos *post mortem*, el patrón oro⁴². En algunos casos, el rendimiento de los biomarcadores plasmáticos de p-tau es comparable o apenas marginalmente inferior al rendimiento de los biomarcadores de LCR o la PET de amiloide^{7,21,43}. Asimismo, al igual que con el A β en sangre, existen técnicas de espectrometría de masas e inmunoanálisis para detectar p-tau, ambas con un alto rendimiento diagnóstico⁴³. Los primeros biomarcadores en sangre se dirigían, al igual que en los ensayos del LCR, a la fosforilación T181, con excelentes resultados^{2,5,6,27}. Estudios posteriores han indicado que los ensayos dirigidos a la fosforilación T217 tienen, en general, una mayor exactitud diagnóstica^{4,8,28}. Además, p-tau217 aumenta a medida que avanza la enfermedad⁴⁴, y algunos datos indican que podría también tener cierta utilidad en la valoración de la respuesta al tratamiento anti-amiloide; sin embargo, faltan más datos para confirmar esta posible utilidad⁴⁵. Algunos ensayos de p-tau217 ya están disponibles comercialmente y han comenzado a probarse en la práctica clínica diaria^{4,7,43}.

Un caso especial es el de p-tau231, que aumenta de forma muy temprana en personas cognitivamente sanas con cambios sutiles en los niveles de A β en LCR, incluso antes de que existan claros signos de depósito amiloide en la PET^{10,29,44,46}. Por lo tanto, p-tau231 es un biomarcador que podría ser utilizado para detectar a personas con alto riesgo de padecer deterioro cognitivo ligado a la EA e iniciar medidas preventivas en este grupo. Es importante destacar que tanto p-tau181 como p-tau217 y p-tau231 aumentan antes de que exista evidencia de depósito de tau en la PET de tau, lo que sugiere que reflejan cambios en los niveles de tau soluble en respuesta a la patología amiloide. En cambio, se han desarrollado recientemente algunos nuevos biomarcadores, como NTA-tau⁴⁷, p-tau205⁴⁸ o p-tau212⁴⁹, que aumentan más tarde en el continuo de la enfermedad y que reflejan el depósito de tau insoluble. Finalmente, debemos señalar

que la medida de tau total (t-tau) en sangre tiene poca capacidad discriminativa en comparación con p-tau, probablemente debido a la existencia de una fuente periférica de tau. Para evitar este problema se ha desarrollado un ensayo de tau derivada del cerebro (en sus siglas en inglés, *Brain-derived tau*, BD-tau), que es específico para el sistema nervioso central y que puede considerarse como un marcador de neurodegeneración⁵⁰.

Cadenas ligeras de neurofilamentos (NfL)

Los niveles de NfL son indicadores de daño neuronal y axonal y se incrementan, en mayor o menor medida, en la mayoría de las enfermedades neurológicas, tanto en el LCR como en sangre. Las NfL en sangre están especialmente aumentadas en las enfermedades priónicas, la demencia frontotemporal, la esclerosis lateral amiotrófica y las taupatías 4R¹². Los niveles de NfL en sangre correlacionan muy bien con las medidas en LCR, a diferencia de las medidas de tau total, que son menos robustas y están sujetas a varios factores confusores, debido a la expresión periférica de la misma. Las NfL no son marcadores específicos de la EA, pero indican el grado de neurodegeneración que ocurre en esta enfermedad. De hecho, las NfL se consideran parte de la «N» (neurodegeneración) de la clasificación ATN de la EA⁵¹. Actualmente, la cuantificación de NfL en sangre también se utiliza en otras enfermedades neurológicas, como la esclerosis múltiple, como biomarcador de respuesta al tratamiento⁵². Los niveles de NfL aumentan con la edad, por lo que es necesario aplicar diferentes puntos de corte según la edad^{53,54}.

GFAP

La proteína ácida fibrilar glial (GFAP) es un biomarcador de reactividad astrocitaria y sus niveles empiezan a aumentar en fase preclínicas de la EA y continúan aumentando en las fases sintomáticas^{11,31-33}. Sorprendentemente, y a diferencia de otros biomarcadores, la magnitud del aumento de GFAP en sangre es mayor que el que ocurre en LCR. Además, la capacidad de GFAP en plasma para detectar EA es mayor que la del LCR¹¹. En cualquier caso, la GFAP no es específica de la EA y aumenta en otras enfermedades neurodegenerativas, como en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la demencia por cuerpos de Lewy o en algunas formas de demencia frontotemporal^{55,56}. A pesar de esto, estudios recientes en cohortes clinicopatológicas muestran que la determinación de GFAP en suero es útil para diferenciar la EA de otras demencias, incluso en fases avanzadas⁵⁷.

Requisitos mínimos aceptables de los biomarcadores en sangre para su uso en la práctica clínica

Para la adecuada implementación en la práctica clínica de los biomarcadores en sangre, es fundamental establecer unos requisitos mínimos aceptables que aborden tanto aspectos técnicos como clínicos. Es importante definir estos requisitos de manera anticipada ante el continuo desarrollo de nuevos ensayos. La financiación por parte del Sistema

Nacional de Salud (SNS) es un importante requisito para que se pueda llegar a usarlo en la práctica clínica, teniendo en cuenta que la técnica tiene que ser validada de forma local, en la mayoría de los casos.

Requisitos técnicos

El primer paso para evaluar un biomarcador es su validación analítica, en la que un ensayo demuestra ser fiable para su uso previsto. En primer lugar, el ensayo debe demostrar que mide específicamente el analito de interés. Además, se deben evaluar parámetros como su precisión, sensibilidad, rango dinámico y robustez. Por otro lado, se debe determinar qué factores pre-analíticos asociados a la obtención, procesamiento y almacenamiento de la muestra antes del análisis pueden influir en las medidas del biomarcador. Actualmente ya existen recomendaciones internacionales para minimizar el impacto de estos factores en los resultados⁵⁸, y se han desarrollado procedimientos normalizados de trabajo basados en evidencias empíricas. Aunque la mayoría de los biomarcadores se pueden medir de forma fiable en suero, la mayor parte de los estudios se han hecho en plasma (en concreto, en plasma EDTA) y, por lo tanto, es la matriz más recomendable.

La utilización de ensayos automatizados, tal y como se demostró previamente con el análisis del LCR, ayuda a asegurar la reproducibilidad de los resultados. También es necesario que los fabricantes aseguren que sus ensayos son consistentes a través de diferentes lotes. Se está trabajando con organismos como la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC) y el Comité de Trazabilidad en Medicina de Laboratorio (JCTLM) para desarrollar materiales y métodos de referencia certificados que permitan estandarizar los ensayos⁵⁹. Esta estandarización será esencial para comparar resultados entre estudios y establecer límites y puntos de corte globales. Sin embargo, hasta entonces, los resultados de los biomarcadores en sangre deberán ser interpretados y verificados localmente, ya que serán específicos para cada ensayo y cada laboratorio⁶⁰. Asimismo, se deberá llevar a cabo un seguimiento del rendimiento del ensayo para garantizar la vigencia de los puntos de corte. Algunos programas de control de calidad, como el *Alzheimer's Association QC Program*⁶¹, ya han incluido los biomarcadores en sangre con mayor potencial con el fin de monitorizar la variabilidad analítica de dichos marcadores entre laboratorios y en el tiempo.

Requisitos clínicos

Una vez establecida la validez técnica de los biomarcadores en sangre, debe llevarse a cabo su validación clínica mediante estudios en cohortes representativas de la población a las que se pretende aplicar. No son suficientes estudios comparando un grupo de casos (pacientes con EA) con un grupo de controles sanos. Se debe disponer de estudios con pacientes sintomáticos que reflejen la práctica clínica diaria, con diferentes grados de deterioro cognitivo, presentación clínica y comorbilidades, en los que la EA esté entre los diagnósticos diferenciales. Los biomarcadores en sangre deben demostrar una buena concordancia con el patrón oro (la neuropatología) o, en su ausencia, los biomarcadores

establecidos y aprobados para su uso asistencial, es decir el estudio del LCR o la PET de amiloide⁶⁰.

La robustez clínica implica también la capacidad de los biomarcadores en sangre para proporcionar resultados consistentes y fiables en diferentes contextos clínicos y diferentes poblaciones. La evaluación de la robustez debe abordar la variabilidad asociada con la edad, el sexo y el género, el grupo étnico, el índice de masa corporal, los estilos de vida, las variaciones genéticas, determinadas comorbilidades (en especial, variaciones en la función renal) o el uso de fármacos que han demostrado tener cierto impacto en los resultados de algunos biomarcadores en sangre^{59,60,62}. Resulta esencial entender los factores asociados a la heterogeneidad de las medidas y que afectan a su interpretación, lo que es especialmente significativo a la hora de desarrollar rangos de normalidad. Los estudios en biomarcadores suelen hacerse inicialmente en cohortes de investigación que no siempre representan a la población en la que el biomarcador va a aplicarse, que suele ser mucho más heterogénea. Así, son necesarios estudios en poblaciones más diversas.

Los ensayos se suelen evaluar con análisis ROC y calculando un AUC, evaluación que se debe completar con el cálculo de la sensibilidad y la especificidad (ver glosario en la [tabla suplementaria 2](#)). Existe una gran variedad de resultados publicados de los ensayos, incluso cuando se mide un mismo analito, ya que pueden existir diferencias entre plataformas. Cabe recordar que la sensibilidad y especificidad de los dos ensayos de LCR aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) son del 88-92% y del 84-93%, respectivamente, utilizando la PET de amiloide como prueba de referencia^{63,64}. Sería razonable requerir un rendimiento diagnóstico similar a un biomarcador de sangre.

Desarrollo de los biomarcadores

El desarrollo de biomarcadores diagnósticos se divide en cinco fases⁶⁵⁻⁶⁷. Tras los estudios exploratorios iniciales (fase 1) es necesario desarrollar y validar clínicamente los ensayos (fase 2). En la fase 3 se estudia el uso de biomarcadores en cohortes retrospectivas y longitudinales para definir criterios de positividad y negatividad. Las últimas fases permiten validar prospectivamente los biomarcadores en el entorno de la práctica clínica habitual (fase 4) y analizar su implementación clínica e impacto en la toma de decisiones (fase 5). Para algunos biomarcadores de sangre (A β , p-tau) ya se han completado en gran medida las fases 1 a 3 y están en marcha estudios que permitirán completar las fases 4 y 5^{66,67}.

Contextos de uso

Vía clínica actual del paciente con síntomas cognitivos. Necesidades no cubiertas

Aunque existen variaciones entre centros y comunidades autónomas, el proceso asistencial del paciente con síntomas cognitivos se suele iniciar en atención primaria, donde el paciente o sus allegados expresan preocupaciones sobre

problemas cognitivos y/o conductuales. En esta fase, se llevan a cabo las primeras pruebas de cribado cognitivo y se investigan posibles causas reversibles del deterioro cognitivo. Si se considera necesario, se deriva al paciente a la atención especializada. En este nivel, se realizan una evaluación neuropsicológica, pruebas de neuroimagen y, cuando está indicado y es factible, análisis de LCR, PET con distintos radiotrazadores y/o estudios genéticos, con el objetivo de alcanzar un diagnóstico etiológico. Es importante destacar que aunque estas pruebas están disponibles en todas las comunidades autónomas, su uso varía significativamente, con rangos de utilización del 20-90% de los pacientes elegibles según una encuesta de la SEN⁶⁸. Esta disparidad, junto con la escasez de neurólogos/as especialistas en deterioro cognitivo, conlleva retrasos diagnósticos significativos y, por lo tanto, una atención subóptima. Ante la potencial introducción de tratamientos modificadores de la enfermedad, los biomarcadores en sangre pueden jugar un papel decisivo para aumentar el porcentaje de pacientes con un diagnóstico etiológico y ayudar a que el acceso a estos nuevos tratamientos sea equitativo.

Seguidamente discutiremos los diferentes posibles contextos de uso de los biomarcadores en sangre. En la implementación clínica de un biomarcador se deben valorar los valores predictivos positivos y negativos, es decir la probabilidad de que, dado un resultado positivo o negativo, respectivamente, un paciente tenga EA o no (ver glosario en la [tabla suplementaria 2](#)). Estos parámetros no solo dependen de las características del ensayo sino también de la prevalencia de la enfermedad a estudio, que será diferente en una unidad especializada, en consultas de neurología general, en atención primaria o en la población general.

Uso en unidades especializadas

En las unidades especializadas se atiende a una población con una alta prevalencia de EA y en la que los biomarcadores en sangre han sido ya estudiados con resultados muy prometedores. En concreto, algunos biomarcadores en sangre, como el p-tau217 medido por espectrometría de masas, han demostrado ser incluso equivalentes a las pruebas de LCR aprobados por la FDA para detectar patología amiloide con PET²¹. Sin embargo, las técnicas de espectrometría de masas no están disponibles en la mayoría de los centros, ni probablemente lo estarán a medio plazo. Algunos inmunoanálisis para medir p-tau217 ya están disponibles y también han demostrado un excelente rendimiento para la detección de la EA, incluidas cohortes españolas^{4,7}. De tal forma que se ha propuesto que estos ensayos podrían sustituir el análisis de LCR o la PET de amiloide. No obstante, estos datos provienen de estudios retrospectivos en cohortes clínicas de investigación, por lo que hace falta confirmarlos en estudios prospectivos con puntos de corte previamente establecidos y en poblaciones más heterogéneas.

Teniendo en cuenta estos elementos, y a pesar de los resultados prometedores de los biomarcadores en sangre, desde el grupo proponemos una implementación progresiva y por fases, comenzando por las unidades especializadas, y no recomendaríamos, en este momento, que sustituyan por completo el análisis de LCR o la PET de amiloide. En una primera fase, los biomarcadores en sangre servirían como

un complemento de las pruebas de referencia. En una fase posterior, y con suficiente evidencia acumulada en el uso de los biomarcadores en sangre en la práctica clínica diaria, se podría considerar que sustituyeran al análisis de LCR y la PET amiloide en algunos contextos específicos.

En esta primera fase de aplicación en unidades especializadas habría varias aproximaciones aceptables, dependiendo de los puntos de corte a utilizar. Una primera aproximación consistiría en usar dos puntos de corte, calculados como aquellos puntos con una alta especificidad (90, 95 o 97,5%) y una alta sensibilidad (90, 95 o 97,5%), respectivamente⁶⁹. Así, los pacientes quedarían clasificados en tres categorías según el nivel de biomarcador: una categoría superior con alto valor predictivo positivo (donde se minimizan los falsos positivos), una categoría intermedia y una categoría inferior con alto valor predictivo negativo (donde se minimizan los falsos negativos). Solo en la franja intermedia sería necesario realizar un análisis de LCR o una PET de amiloide, con un considerable ahorro económico. Si no fuera posible realizar análisis de LCR o PET de amiloide (porque exista una contraindicación o no estén disponibles), estos pacientes deberían ser reevaluados a lo largo del tiempo considerando, incluso, la repetición del biomarcador en sangre.

Alternativamente, se podría utilizar un solo punto de corte, pero siempre interpretando con precaución el resultado en función de la probabilidad pre-test de EA. Por un lado, se podría emplear un punto de corte con alta sensibilidad en una población con baja probabilidad pre-test de EA (por ejemplo, en pacientes jóvenes o con presentaciones atípicas para EA), exclusivamente con el fin de descartar la EA. En este contexto, si la prueba arrojara un resultado negativo, resultaría razonable descartar la presencia de EA. En caso de ser positiva, se debería continuar el estudio del paciente. Por otro lado, se podría emplear un punto de corte con alta especificidad en una población con alta probabilidad pre-test de EA (por ejemplo, en pacientes de mayor edad, con antecedentes familiares positivos o con presentaciones típicas) con el propósito de confirmar el diagnóstico. En este segundo contexto, un resultado positivo confirmaría la sospecha clínica de EA y se podría iniciar el tratamiento específico sin más demora. Por el contrario, un resultado negativo no descartaría el diagnóstico de EA y requeriría más estudios, incluyendo, si se considerara necesario, el análisis de LCR o la PET amiloide. Esta última estrategia también podría ser útil en pacientes en lo que la punción lumbar o la PET amiloide estuvieran contraindicadas o no fueran posibles.

Este grupo de trabajo recomienda que, por disponibilidad y experiencia atesorada, las unidades especializadas son el entorno ideal para iniciar el uso clínico de estos biomarcadores. El uso de uno o dos puntos de corte quedaría a criterio de los diferentes centros.

Uso en las consultas de neurología general

En nuestro país, los pacientes con deterioro cognitivo son frecuentemente evaluados en consultas de neurología general. A día de hoy, tanto el grado de experiencia clínica, como el uso de biomarcadores diagnósticos, el acceso a pruebas cognitivas o la prevalencia de EA en estos entornos, son

muy desiguales. Sin duda, creemos que es prioritario el desarrollo de unidades especializadas en toda la geografía de nuestro país que incorporen los nuevos avances, como los biomarcadores en sangre.

Para poder utilizar los biomarcadores en sangre en una consulta de neurología general debería ser necesario que se dieran una serie de condiciones: que existiera conocimiento por el equipo médico de la interpretación de los resultados y sus posibles variables de confusión, que se supiera cómo comunicar de forma correcta los resultados y que hubiera un procedimiento normalizado de trabajo por parte del laboratorio y una validación de los puntos de corte. La mayoría de los estudios sobre biomarcadores en sangre se han realizado en unidades especializadas; por tanto, es aún necesario ampliar este conocimiento en consultas no especializadas.

En un futuro, y utilizando las aproximaciones antes descritas, un resultado con alto valor predictivo negativo podría ser suficiente en la consulta de neurología general para excluir EA. Cabe destacar que descartar EA no significa descartar otras enfermedades neurológicas u otras causas de deterioro cognitivo y que, por lo tanto, en muchos casos el estudio del paciente debería proseguir. Asimismo, un resultado con alto valor predictivo positivo podría confirmar la EA y facilitar el inicio del tratamiento indicado. Sin embargo, creemos que esta consulta general debe tener acceso a estudios etiológicos y tener la capacidad de derivación a una unidad especializada. Este último punto es especialmente crítico si en un futuro se dispone de tratamientos modificadores de la enfermedad, donde aconsejamos confirmar el diagnóstico de EA con las pruebas de referencia actuales. En conclusión, la recomendación sería que el uso de biomarcadores en sangre en la consulta de neurología general quedase restringida a aquellos escenarios de colaboración estrecha con unidades especializadas de referencia para su progresiva implementación.

Uso en atención primaria

La atención primaria es un entorno con una prevalencia de EA y otras demencias más baja respecto a las unidades especializadas o las consultas de neurología general, por lo que los biomarcadores tendrían un mayor valor predictivo negativo. Mientras que un resultado negativo podría descartar EA, los sujetos con un resultado positivo deberían ser derivados a unidades especializadas para completar el estudio y confirmar el diagnóstico de EA. Esto agilizaría el manejo clínico, derivándose de forma preferencial los casos con alta probabilidad de EA, un hecho relevante en entornos con recursos especializados limitados. En un potencial contexto con tratamientos modificadores de la enfermedad, esta misma aproximación podría agilizar la detección de posibles pacientes candidatos y, lo que también es importante, promover la equidad en su acceso. Una vez más, se debe recordar que un resultado negativo de un biomarcador de sangre no excluye otras enfermedades diferentes de la EA y que, por lo tanto, el estudio del paciente y, si aplica, su derivación a unidades especializadas, deben continuar.

Sin embargo, creemos que a día de hoy no existen aún suficientes datos sobre el uso de biomarcadores en sangre en atención primaria como para recomendar su empleo en este contexto. Se necesita más experiencia de uso clínico real en

estos entornos, así como el desarrollo de guías clínicas y la formación específica del personal de atención primaria.

Estudios poblacionales y en población asintomática

Aun siendo la EA una enfermedad muy común, la prevalencia poblacional es obviamente menor que la que se pueda encontrar en una consulta médica. Para realizar un cribado poblacional sería necesario disponer de pruebas muy sensibles y específicas, de bajo coste y amplia disponibilidad y, sobre todo, disponer de un tratamiento modificador de enfermedad que pudiera emplearse para los casos con resultados positivos. Además, se debe considerar el impacto psicológico y sobre la vida de la persona del hecho de comunicar un resultado positivo. A día de hoy no se reúnen estos requisitos, por lo que no recomendamos el uso de biomarcadores en sangre para cribados poblacionales ni en población asintomática, excepto si se realiza en un contexto de investigación.

No obstante, sería de interés iniciar un debate sobre esta cuestión. Los resultados recientes de algunos fármacos anti-amiloide, que muestran que el estadio de la enfermedad modula la respuesta al fármaco, hacen concebible el uso futuro de fármacos en fases preclínicas. Para entonces, tendrían que estar disponibles a nivel nacional las infraestructuras necesarias para cribar, identificar y tratar un número elevado de sujetos con alto riesgo de EA. Cabe también recordar que algunas intervenciones no farmacológicas multimodales han demostrado efectividad en la prevención de la demencia⁷⁰.

Ensayos clínicos: reclutamiento y monitorización de la respuesta al tratamiento

Un problema relevante que limita y ralentiza el reclutamiento en los ensayos clínicos con fármacos modificadores de la EA es el alto porcentaje de fallos de cribado debido a la ausencia de depósito de amiloide cerebral (el 30-40% en fase prodrómica y de demencia leve y hasta el 80-90% en fase preclínica)⁷¹. Actualmente, la mayoría de los ensayos clínicos en EA requieren de confirmación etiológica con estudio de LCR y/o PET de amiloide. Los biomarcadores en sangre podrían reducir significativamente los fallos de cribado y el número de punciones lumbares y PET necesarias, lo que abarataría y aceleraría el proceso de aprobación de nuevos tratamientos.

Otro aspecto crucial es la monitorización de la respuesta al tratamiento. Por su naturaleza, los biomarcadores en sangre son ideales para mediciones repetidas y algunos de ellos, como p-tau217, ya han sido utilizados como biomarcadores farmacodinámicos en ensayos clínicos^{16,45}. Sin embargo, aún se necesitan más datos para que p-tau217 pueda ser utilizada como marcador subrogado de la PET de amiloide para monitorizar la carga de amiloide en los ensayos clínicos.

Consideraciones éticas. Información al paciente y a sus allegados

En el uso de biomarcadores en sangre, como en cualquier otra prueba en desarrollo, es fundamental que tanto los

Tabla 2 Recomendaciones del grupo

1. Se recomienda promover los estudios de biomarcadores en sangre para el diagnóstico de EA. El diagnóstico etiológico temprano de la EA es fundamental para iniciar un tratamiento adecuado de forma precoz, así como para brindar a los pacientes y sus allegados la mejor información y atención posible
2. Antes de su utilización en la práctica clínica, los biomarcadores en sangre deben demostrar una alta concordancia con las pruebas de referencia actuales, es decir, el estudio del LCR y la PET de amiloide, o los estudios neuropatológicos. Las características de las cohortes de estudio deben ser comparables a las de la población en la que se van a utilizar
3. Los biomarcadores en sangre deben interpretarse siempre en su contexto clínico, después de una adecuada anamnesis, exploración neurológica y cognitiva, y tras haber descartado causas reversibles de deterioro cognitivo. No deben emplearse como prueba aislada
4. Los biomarcadores en sangre que señalan la presencia de patología amiloide y/o tau (como A β 42, A β 42/40 o diversas formas de p-tau) son los más adecuados para la detección de la patología tipo Alzheimer. Dentro de ellos, la p-tau217 muestra los resultados más prometedores y, medida con inmunoanálisis automatizados, es la más factible de realizar en la práctica clínica diaria y la más fácilmente escalable
5. Recomendamos una incorporación progresiva de los biomarcadores en sangre en la práctica clínica y desaconsejamos, en este momento, que estos sustituyan al análisis de LCR o a la PET de amiloide, que continúan siendo las pruebas de referencia
6. Hay suficientes evidencias para que las unidades especializadas empiecen a emplear los biomarcadores en sangre sin más demora. Sin embargo, esta adopción debe ir de la mano de una investigación y control de calidad constante que evalúe sus puntos de corte locales, su uso en la práctica clínica habitual y su impacto sobre los pacientes, los familiares y el sistema de salud
7. Se requieren más datos, formación e infraestructura adecuada para el uso de los biomarcadores en sangre en las consultas de neurología general y en atención primaria
8. Desaconsejamos, a día de hoy, el uso de los biomarcadores en sangre en personas asintomáticas y como método de cribado poblacional, excepto en el contexto exclusivo de la investigación
9. Desaconsejamos su uso como pruebas directas al consumidor. Un biomarcador siempre debe ser prescrito, interpretado y comunicado al paciente por un profesional sanitario con la adecuada formación
10. Los sistemas públicos de salud deben liderar y guiar la implementación de los biomarcadores en sangre y otros avances en la EA, mediante la inclusión de los biomarcadores en sangre en la cartera de servicios del SNS, y así asegurar la equidad en su acceso

pacientes como sus allegados conozcan las limitaciones de la prueba y su interpretación, tanto antes como después de realizarla. Dada la potencial relevancia del resultado, es fundamental que los pacientes puedan decidir de forma autónoma si desean o no someterse a la prueba. El lenguaje de comunicación, tanto a la persona a la que se le hará la prueba como en los medios de comunicación generalistas, es fundamental para que los conceptos se interpreten adecuadamente. Es relevante considerar que el término «diagnóstico precoz» que los profesionales utilizamos en este contexto es diferente de lo que interpreta con frecuencia la población general. Debemos hacer un esfuerzo para que quede claro a todos los niveles que, con un diagnóstico precoz, nos referimos a los sujetos que ya están experimentando síntomas, y no al uso de biomarcadores en sangre para predecir el riesgo futuro de desarrollar la EA en un sujeto sin síntomas, indicación para la que en la actualidad no recomendamos su uso. Otra confusión relevante en la interpretación de los resultados de los biomarcadores que se ha de clarificar es que estos biomarcadores, en la actualidad, no proporcionan ni una estadificación de la gravedad de la enfermedad ni permiten realizar un pronóstico. Aunque aún no sucede en nuestro medio, pero sí en otros países como Estados Unidos, determinadas compañías ofrecen resultados de biomarcadores en sangre de forma directa al consumidor. Actualmente consideramos que esta práctica resulta inaceptable en nuestro medio, porque estaría fuera de su uso recomendado, tanto con respecto al perfil de paciente (no se tiene en cuenta la presencia o ausencia de síntomas u otros factores que pudieran interferir con los

resultados), como con respecto al contexto de uso (fuera de su prescripción e interpretación por expertos).

Perspectivas futuras y recomendaciones

Actualmente, algunos biomarcadores en sangre han avanzado más allá de las fases 1-3 de su desarrollo y han demostrado un excelente rendimiento diagnóstico en cohortes retrospectivas. Actualmente debemos iniciar las fases 4 y 5, en las que evaluaremos su uso en nuestra práctica clínica habitual, con nuestros pacientes habituales, y determinaremos el impacto de su empleo sobre el paciente y sus allegados. En este sentido, creemos que existen suficientes evidencias para que las unidades especializadas comiencen a utilizar los biomarcadores en sangre sin más demora y evalúen su rendimiento e impacto (tabla 2). Con la adquisición de esta evidencia científica en la población española, creemos que el uso de los biomarcadores en sangre se podrá extender a las consultas de neurología general, en colaboración con unidades especializadas, en un plazo razonable. Sin embargo, su aplicación en atención primaria o en cribados poblacionales aún requiere de más estudios.

Aunque la implementación clínica podría convertirse en una realidad a corto o medio plazo, nos enfrentamos a desafíos significativos. En primer lugar, la determinación y la interpretación de los puntos de corte son aspectos críticos. En segundo lugar, es fundamental comprender todos los factores individuales que podrían influir en las mediciones de los biomarcadores y en su rendimiento diagnóstico. Es nece-

sario llevar a cabo estudios que abarquen la diversidad de las poblaciones a las que atendemos. Además, debemos considerar la interpretación de los resultados en presencia de múltiples patologías, ya que los estudios neuropatológicos indican que la mayoría de pacientes con EA también tienen otras patologías. Aún carecemos de biomarcadores en sangre fiables para muchas otras enfermedades neurodegenerativas. Aunque en este artículo nos hemos centrado en el valor diagnóstico de los biomarcadores en sangre, un biomarcador puede también proporcionar información pronóstica y/o predictiva, para lo cual se necesitarán estudios longitudinales ([tabla suplementaria 1](#)). Por último, es imprescindible recordar lo obvio: un biomarcador debe ser siempre considerado en su contexto clínico, y en ningún caso debe sustituir al juicio clínico.

Las ventajas de los biomarcadores en sangre, en comparación con el estudio del LCR o la PET amiloide, son evidentes: son percibidos como más aceptables y seguros por los pacientes y los profesionales sanitarios (aunque recordamos la alta seguridad de la punción lumbar y la PET), requieren menos personal especializado, lo que los hace más accesibles para la población, no tienen contraindicaciones y pueden facilitar el diagnóstico en poblaciones menos representadas, promoviendo así la equidad en el acceso a la atención sanitaria. Con el fin de garantizar esta equidad, creemos que los sistemas de salud públicos deben desempeñar un papel fundamental para garantizar el acceso de toda la población a los nuevos avances. Para evitar la dependencia de ayudas externas, la financiación por parte del SNS es un importante requisito para que se pueda llegar a usarlo en la práctica clínica ([tabla 2](#)).

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Contribución de los autores

Todos los autores han hecho contribuciones sustanciales a la concepción del manuscrito, el borrador del artículo y su revisión de contenido intelectual, y la aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Conflicto de intereses

AGM ha ofrecido conferencias en simposios patrocinados por TEVA, Almirall y Lilly y ha recibido financiación del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), European Union (ESF+), and FEDER de acuerdo a O.A., M.P. de 13 de diciembre de 2023 a través de un contrato Juan Rodes (JR23/00005).

AV ha recibido pagos personales por participar en eventos educativos por parte de Schwabe, Alter, KRKA, Kern Pharma, Esteve y Neuraxpharm y en comités asesores de Eisai.

CA ha recibido una beca de investigación de la Susan and Charles Berhoff Foundation. Ha ofrecido conferencias en simposios patrocinados por Hoffman-La Roche LTD y Nutricia, cuyo pago fue realizado a la institución (Ace Alzheimer

Center Barcelona). Ha recibido financiación para asistir a conferencias internacionales por parte de Biogen Inc. y Nutricia, cuyo pago también fue realizado a la institución (Ace Alzheimer Center Barcelona). Ha recibido pagos personales por ofrecer conferencias en simposios patrocinados por F. Hoffman-La Roche LTD, Nutricia, Schwabe Farma Ibérica S.A.U. y Zambon. Es miembro de la junta directiva de la Lewy Body Dementia Association y del comité científico de Lewy Body España ad honorem.

GAF ha ofrecido conferencias en actividades formativas patrocinadas por GE HealthCare, Fujirebio. Ha participado en comité asesor de GE HealthCare.

MS-C ha ofrecido conferencias en simposios patrocinados por Almirall, Eli Lilly, Novo Nordisk, Roche Diagnostics y Roche Farma. Ha desempeñado funciones de consultor y ha participado en comités asesores para Eli Lilly, Grifols and Roche Diagnostics. Se le otorgó un proyecto financiado y es investigador de un ensayo clínico por Roche Diagnostics International Ltd. Ha recibido apoyo en especie para investigaciones de ADx Neurosciences, Alamar Biosciences, Avid Radiopharmaceuticals, Eli Lilly, Fujirebio, Janssen Research & Development y Roche Diagnostics. Todos los pagos fueron realizados a la institución (BBRC).

NR-E ha ofrecido conferencias en simposios patrocinados por Almirall y Roche Farma y es investigador de un estudio observacional financiado por Roche Farma.

EM-R ha recibido pagos personales por charlas patrocinadas por KRKA farmacéutica S.L.

RS-V ha recibido pagos personales por participar en eventos educativos por parte de Roche Diagnostics, Lilly, Neuraxpharm, y en comités asesores de Eli Lilly, Pfizer, Wave Pharmaceuticals.

El resto de autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relativo al presente documento.

Anexo 1. Autores del Grupo de trabajo en biomarcadores en sangre del Grupo de Estudio de Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología

COORDINADORES: Marc Suárez-Calvet, Carla Abdelnour, Daniel Alcolea, Maite Mendióroz-Iriarte, Mircea Balasa, Estrella Morenas-Rodríguez, Albert Puig-Pi Joan, Pascual Sánchez-Juan, Alberto Villarejo, Raquel Sánchez-Valle.

PARTICIPANTES EN EL GRUPO DE TRABAJO:

Lourdes Álvarez-Sánchez, Grup d'Investigació en Malaltia d'Alzheimer, Institut d'Investigació Sanitària La Fe, València, España.

Guillermo Amer Ferrer, Servei de Neurologia, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España; Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears (IdISBa), Palma de Mallorca, España.

Miquel Baquero, Grup d'Investigació en Malaltia d'Alzheimer, Institut d'Investigació Sanitària La Fe; Servei de Neurologia, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València, España.

Lina Carazo-Barrios, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España.

Ignacio Casado Naranjo, Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Cáceres, España; CIBERNED, Centro de

Investigación Biomédica en Red del Área de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Salud Carlos III; Instituto Universitario de Investigación Biosanitaria de Extremadura INUBE.

Marta Fernández-Matarrubia, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España; Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDI-VAL), Santander, España; CIBERNED, Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España.

Guillermo García-Ribas, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

Francisco Javier Garzón Maldonado, Departamento de Neurología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España; Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina-IBIMA Plataforma BIONAND, Málaga, España.

Carmen Gasca Salas, HM CINAC (Centro Integral de Neurociencias Abarca Campal), Hospital Universitario HM Puerta del Sur, HM Hospitales, Madrid, España; Instituto de Investigación Sanitaria HM Hospitales, Madrid, España; CIBERNED, Centro de Investigación Biomédica en Red del Área de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Salud Carlos III, España.

Jordi Gascon Bayarri, Servei de Neurologia, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

María José Gil-Moreno, Departamento de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España; Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISCC), Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Alicia González-Martínez, Servicios de Neurología e Inmunología, Hospital Universitario de la Princesa e Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), Madrid, España.

Adolfo Jiménez-Huete, Departamento de Neurología, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España.

Dolores López Villegas, Unitat de Trastorns Cognitius i Psicogeriatría, Centre Dr. Emili Mira, Institut de Salut Mental, Hospital del Mar, Barcelona, España; Hospital del Mar Research Institute, Barcelona, España.

Juan Marín Muñoz, Unidad de Demencias, Neurología, HCU Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

Jordi A. Matías-Guiú, Departamento de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España; Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISCC), Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Francisco Javier Olazarán Rodríguez, Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; Unidad de Trastornos de la Memoria HM, Madrid, España; Dirección Científica, Fundación Maria Wolff, Madrid, España.

Natalia Pérez Carmona, Unidad de Neurología de la Conducta y Demencia, Hospital San Vicente del Raspeig, Alicante, España.

Gerard Piñol Ripoll, Unitat de Trastorns Cognitius, Cognition and Behavior Study Group, Hospital Universitari Santa Maria, IRB Lleida, Lleida, España.

Mario Riverol, Departamento de Neurología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España; Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Recinto del Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España.

Norberto Rodríguez Espinosa, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife, España; Universidad de La Laguna, San Cristóbal de La Laguna/Santa Cruz de Tenerife, Tenerife, España.

José Antonio Rojo Aladro, Servicio Neurología, Hospital Universitario de Canarias. Tenerife, España.

Sara Rubio Guerra, Servei de Neurologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España; Institut d'Investigacions Biomèdiques Sant Pau, Hospital de Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España; CIBERNED, Centro de Investigación Biomédica en Red del Área de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Salud Carlos III, España.

Domingo Sánchez Ruiz, EAIA Benito Menni Sant Boi, Barcelona, España.

Antonio Sánchez-Soblechero, Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, España.

Alba Vieira Campos, Servicio de Neurología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.nrl.2024.08.002](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2024.08.002).

Bibliografía

- Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, Mawuenyega KG, Li Y, Gordon BA, et al. High-precision plasma β -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology*. 2019;93:e1647–59, [http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000008081](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008081).
- Janelidze S, Mattsson N, Palmqvist S, Smith R, Beach TG, Serrano GE, et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: Relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. *Nat Med*. 2020;26:379–86, [http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0755-1](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0755-1).
- Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Doré V, et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature*. 2018;554:249–54, [http://dx.doi.org/10.1038/nature25456](https://doi.org/10.1038/nature25456).
- Ashton NJ, Brum WS, di Molfetta G, Benedet AL, Arslan B, Jonaitis E, et al. Diagnostic accuracy of a plasma phosphorylated tau 217 immunoassay for Alzheimer disease pathology. *JAMA Neurol*. 2024;81:255, [http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.5319](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.5319).
- Karikari TK, Pascoal TA, Ashton NJ, Janelidze S, Benedet AL, Rodriguez JL, et al. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: A diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. *Lancet Neurol*. 2020;19:422–33, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30071-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30071-5).
- Thijssen EH, la Joie R, Wolf A, Strom A, Wang P, Iaccarino L, et al. Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Nat Med*. 2020;26:387–97, [http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0762-2](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0762-2).

7. Ashton NJ, Puig-Pijoan A, Milà-Alomà M, Fernández-Lebrero A, García-Escobar G, González-Ortiz F, et al. Plasma and CSF biomarkers in a memory clinic: Head-to-head comparison of phosphorylated tau immunoassays. *Alzheimers Dement*. 2023;19:1913–24, <http://dx.doi.org/10.1002/alz.12841>.
8. Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, Zetterberg H, Lopera F, Stomrud E, et al. Discriminative accuracy of plasma phospho-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. *JAMA*. 2020;324:772, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12134>.
9. Ashton NJ, Pascoal TA, Karikari TK, Benedet AL, Lantero-Rodriguez J, Brinkmalm G, et al. Plasma p-tau231: A new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology. *Acta Neuropathol*. 2021;141:709–24, <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-021-02275-6>.
10. Milà-Alomà M, Ashton NJ, Shekari M, Salvadó G, Ortiz-Romero P, Montoliu-Gaya L, et al. Plasma p-tau231 and p-tau217 as state markers of amyloid- β pathology in pre-clinical Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2022;28:1797–801, <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-01925-w>.
11. Benedet AL, Milà-Alomà M, Vrillon A, Ashton NJ, Pascoal TA, Lussier F, et al. Differences between plasma and cerebrospinal fluid glial fibrillary acidic protein levels across the Alzheimer disease continuum. *JAMA Neurol*. 2021;78:1471, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3671>.
12. Ashton NJ, Janelidze S, al Khleifat A, Leuzy A, van der Ende EL, Karikari TK, et al. A multicentre validation study of the diagnostic value of plasma neurofilament light. *Nat Commun*. 2021;12:3400, <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-23620-z>.
13. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, Abd-Allah F, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: An analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Heal*. 2022;7:e105–25, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8).
14. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2018;14:535–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.
15. Gauthier S., Rosa-Neto P., Morais J.A.W.C., World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia, London, England, 2021.
16. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease. *JAMA*. 2023;330:512, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.13239>.
17. Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023;388:9–21, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>.
18. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, et al. Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimer's Dis*. 2022;9:197–210, <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2022.30>.
19. Ditrach A, Westman E, Shams S, Skillbäck T, Zetterberg H, Blennow K, et al. Proportion of community-dwelling individuals older than 70 years eligible for lecanemab initiation. *Neurology*. 2024;102, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000209402>.
20. Jack CR, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's Dement*. 2024;20:1–27, <http://dx.doi.org/10.1002/alz.13859>.
21. Barthélemy NR, Salvadó G, Schindler SE, He Y, Janelidze S, Collij LE, et al. Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests. *Nat Med*. 2024;30:1085–95, <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-024-02869-z>.
22. Ovod V, Ramsey KN, Mawuenyega KG, Bollinger JG, Hicks T, Schneider T, et al. Amyloid β concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis. *Alzheimer's Dement*. 2017;13:841–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2017.06.2266>.
23. Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Doré V, et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature*. 2018;554:249–54, <http://dx.doi.org/10.1038/nature25456>.
24. Keshavan A, Pannee J, Karikari TK, Rodriguez JL, Ashton NJ, Nicholas JM, et al. Population-based blood screening for preclinical Alzheimer's disease in a British birth cohort at age 70. *Brain*. 2021;144:434–49, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awaa403>.
25. Palmqvist S, Janelidze S, Stomrud E, Zetterberg H, Karl J, Zink K, et al. Performance of fully automated plasma assays as screening tests for Alzheimer disease-related β -amyloid status. *JAMA Neurol*. 2019;76:1060, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1632>.
26. Janelidze S, Stomrud E, Palmqvist S, Zetterberg H, van Westen D, Jeromin A, et al. Plasma β -amyloid in Alzheimer's disease and vascular disease. *Sci Rep*. 2016;6:26801, <http://dx.doi.org/10.1038/srep26801>.
27. Suárez-Calvet M, Karikari TK, Ashton NJ, Lantero Rodríguez J, Milà-Alomà M, Gispert JD, et al. Novel tau biomarkers phosphorylated at T181, T217 or T231 rise in the initial stages of the preclinical Alzheimer's continuum when only subtle changes in A β pathology are detected. *EMBO Mol Med*. 2020;12:e12921, <http://dx.doi.org/10.15252/emmm.202012921>.
28. Thijssen EH, la Joie R, Strom A, Fonseca C, Iaccarino L, Wolf A, et al. Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: A retrospective diagnostic performance study. *Lancet Neurol*. 2021;20:739–52, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00214-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00214-3).
29. Ashton NJ, Pascoal TA, Karikari TK, Benedet AL, Lantero-Rodriguez J, Brinkmalm G, et al. Plasma p-tau231: A new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology. *Acta Neuropathol*. 2021;141:709–24, <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-021-02275-6>.
30. Carmona-Iragui M, Alcolea D, Barroeta I, Videla L, Muñoz L, Van Pelt KL, et al. Diagnostic and prognostic performance and longitudinal changes in plasma neurofilament light chain concentrations in adults with Down syndrome: A cohort study. *Lancet Neurol*. 2021;20:605–14, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00129-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00129-0).
31. Chatterjee P, Pedrini S, Stoops E, Goozee K, Villemagne VL, Asih PR. Plasma glial fibrillary acidic protein is elevated in cognitively normal older adults at risk of Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry*. 2021;11:27310, <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-020-01137-1>.
32. Pereira JB, Janelidze S, Smith R, Mattsson-Carlsson N, Palmqvist S, Teunissen CE, et al. Plasma GFAP is an early marker of amyloid- β but not tau pathology in Alzheimer's disease. *Brain*. 2021;144:3505–16, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awab223>.
33. Verberk IMW, Laarhuis MB, van den Bosch KA, Ebenau JL, van Leeuwenstijn M, Prins ND, et al. Serum markers glial fibrillary acidic protein and neurofilament light for prognosis and monitoring in cognitively normal older people: A prospective memory clinic-based cohort study. *Lancet Heal Longev*. 2021;2:e87–95, [http://dx.doi.org/10.1016/S2666-7568\(20\)30061-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2666-7568(20)30061-1).
34. Janelidze S, Teunissen CE, Zetterberg H, Allué JA, Sarasa L, Eichenlaub U, et al. Head-to-head comparison of 8 plasma amyloid- β 42/40 assays in Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2021;78:1375–82, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3180>.
35. Li Y, Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, Mawuenyega KG, Weiner MW, et al. Validation of plasma amyloid- β 42/40 for detecting Alzheimer disease

- amyloid plaques. *Neurology*. 2022;98:e688–99, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000013211>.
36. Gobom J, Parnetti L, Rosa-Neto P, Vyhalek M, Gauthier S, Cataldi S, et al. Validation of the LUMIPULSE automated immunoassay for the measurement of core AD biomarkers in cerebrospinal fluid. *Clin Chem Lab Med*. 2021;60:207–19, <http://dx.doi.org/10.1515/CCLM-2021-0651>.
 37. Benedet AL, Brum WS, Hansson O, Karikari TK, Zimmer ER, Zetterberg H, et al. The accuracy and robustness of plasma biomarker models for amyloid PET positivity. *Alzheimer's Res Ther*. 2022;14:1–11, <http://dx.doi.org/10.1186/S13195-021-00942-0/FIGURES/3>.
 38. Brum WS, Docherty KF, Ashton NJ, Zetterberg H, Hansson O, McMurray JJV, et al. Effect of neprilysin inhibition on Alzheimer disease plasma biomarkers: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2024;81:197–200, <http://dx.doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2023.4719>.
 39. Ashton NJ, Suárez-Calvet M, Karikari TK, Lantero-Rodriguez J, Snellman A, Sauer M, et al. Effects of pre-analytical procedures on blood biomarkers for Alzheimer's pathophysiology, glial activation, and neurodegeneration. *Alzheimer's Dement*. 2021;13:e12168, <http://dx.doi.org/10.1002/DAD2.12168>.
 40. Bellaver B, Puig-Pijoan A, Ferrari-Souza JP, Leffa DT, Lussier FZ, Ferreira PCL, et al. Blood-brain barrier integrity impacts the use of plasma amyloid- β as a proxy of brain amyloid- β pathology. *Alzheimer's Dement*. 2023;19:3815–25, <http://dx.doi.org/10.1002/ALZ.13014>.
 41. Karikari TK, Ashton NJ, Brinkmalm G, Brum WS, Benedet AL, Montoliu-Gaya L, et al. Blood phospho-tau in Alzheimer disease: Analysis, interpretation, and clinical utility. *Nat Rev Neurol*. 2022;18:400–18, <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-022-00665-2>.
 42. Lantero Rodriguez J, Karikari TK, Suárez-Calvet M, Troakes C, King A, Emersic A, et al. Plasma p-tau181 accurately predicts Alzheimer's disease pathology at least 8 years prior to post-mortem and improves the clinical characterisation of cognitive decline. *Acta Neuropathol*. 2020;140:267–78, <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-020-02195-x>.
 43. Janelidze S, Bali D, Ashton NJ, Barthelemy NR, Vanbrabant J, Stoops E, et al. Head-to-head comparison of 10 plasma phospho-tau assays in prodromal Alzheimer's disease. *Brain*. 2023;146:1592–601, <http://dx.doi.org/10.1093/BRAIN/AWAC333>.
 44. Ashton NJ, Janelidze S, Mattsson-Carlsson N, Binette AP, Strandberg O, Brum WS, et al. Differential roles of A β 42/40, p-tau231 and p-tau217 for Alzheimer's trial selection and disease monitoring. *Nat Med*. 2022;28:2555–62, <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-02074-w>.
 45. Pontecorvo MJ, Lu M, Burnham SC, Schade AE, Dage JL, Shcherbinin S, et al. Association of donanemab treatment with exploratory plasma biomarkers in early symptomatic Alzheimer disease: A secondary analysis of the TRAILBLAZER-ALZ randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2022;79:1250–9, <http://dx.doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2022.3392>.
 46. Martínez-Dubarbí F, López-García S, Lage C, di Molfetta G, Fernández-Matarrubia M, Pozueta-Cantudo A, et al. Plasma phosphorylated tau 231 increases at one-year intervals in cognitively unimpaired subjects. *J Alzheimer's Dis*. 2024;98:1029–42, <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-231479>.
 47. Lantero-Rodriguez J, Tissot C, Snellman A, Servaes S, Benedet AL, Rahmouni N, et al. Plasma and CSF concentrations of N-terminal tau fragments associate with in vivo neurofibrillary tangle burden. *Alzheimer's Dement*. 2023;19:5343–54, <http://dx.doi.org/10.1002/ALZ.13119>.
 48. Montoliu-Gaya L, Benedet AL, Tissot C, Vrillon A, Ashton NJ, Brum WS, et al. Mass spectrometric simultaneous quantification of tau species in plasma shows differential associations with amyloid and tau pathologies. *Nat Aging*. 2023;3:661–9, <http://dx.doi.org/10.1038/s43587-023-00405-1>.
 49. Kac PR, González-Ortiz F, Emeršič A, Dulewicz M, Koutarapu S, Turton M, et al. Plasma p-tau212 antemortem diagnostic performance and prediction of autopsy verification of Alzheimer's disease neuropathology. *Nat Commun*. 2024;15:2615, <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-024-46876-7>.
 50. Gonzalez-Ortiz F, Turton M, Kac PR, Smirnov D, Premi E, Ghidoni R, et al. Brain-derived tau: A novel blood-based biomarker for Alzheimer's disease-type neurodegeneration. *Brain*. 2023;146:1152–65, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awac407>.
 51. Alcolea D, Delaby C, Muñoz L, Torres S, Estellés T, Zhu N, et al. Use of plasma biomarkers for AT(N) classification of neurodegenerative dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92:1206–14, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2021-326603>.
 52. Palermo G, Mazzucchi S, della Vecchia A, Siciliano G, Bonucelli U, Azuar C, et al. Different clinical contexts of use of blood neurofilament light chain protein in the spectrum of neurodegenerative diseases. *Mol Neurobiol*. 2020;57:4667–91, <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-020-02035-9>.
 53. Light V, Jones SL, Rahme E, Rousseau K, de Boer S, Vermunt L, et al. Clinical accuracy of serum neurofilament light to differentiate frontotemporal dementia from primary psychiatric disorders is age-dependent. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2024;32:988–1001, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jagp.2024.03.008>.
 54. Simren J, Andreasson U, Gobom J, Calvet MS, Borroni B, Gillberg C, et al. Establishment of reference values for plasma neurofilament light based on healthy individuals aged 5–90 years. *Brain Commun*. 2022;4:fcac174, <http://dx.doi.org/10.1093/BRAINCOMMS/FCAC174>.
 55. Jesse S, Steinacker P, Cepek L, Arnim CV, Tuman H, Lehnert S, et al. Glial fibrillary acidic protein and protein S-100B: Different concentration pattern of glial proteins in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and Creutzfeldt-Jakob disease. *J Alzheimer's Dis*. 2009;17:541–51, <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-2009-1075>.
 56. Ishiki A, Kamada M, Kawamura Y, Terao C, Shimoda F, Tomita N, et al. Glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and frontotemporal lobar degeneration. *J Neurochem*. 2016;136:258–61, <http://dx.doi.org/10.1111/JNC.13399>.
 57. Sánchez-Juan P, Valeriano-Lorenzo E, Ruiz-González A, Pastor AB, Rodrigo Lara H, López-González F, et al. Serum GFAP levels correlate with astrocyte reactivity, post-mortem brain atrophy and neurofibrillary tangles. *Brain*. 2024;139:16–7, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awae035>.
 58. Verberk IMW, Misdorp EO, Koelewijn J, Ball AJ, Blennow K, Dage JL, et al. Characterization of pre-analytical sample handling effects on a panel of Alzheimer's disease-related blood-based biomarkers: Results from the Standardization of Alzheimer's Blood Biomarkers (SABB) working group. *Alzheimer's Dement*. 2021;18:1484–97, <http://dx.doi.org/10.1002/alz.12510>.
 59. Zetterberg H, Blennow K. Moving fluid biomarkers for Alzheimer's disease from research tools to routine clinical diagnostics. *Mol Neurodegener*. 2021;16:10, <http://dx.doi.org/10.1186/s13024-021-00430-x>.
 60. Hansson O, Edelmayer RM, Boxer AL, Carrillo MC, Mielke MM, Rabinovici GD, et al. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2022;18:2669–86, <http://dx.doi.org/10.1002/alz.12756>.
 61. Mattsson N, Andreasson U, Persson S, Carrillo MC, Collins S, Chabot S, et al. CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality con-

- trol program. *Alzheimers Dement*. 2013;9:251–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.010>.
62. Alcolea D, Beeri MS, Rojas JC, Gardner RC, Lleó A. Blood biomarkers in neurodegenerative diseases: Implications for the clinical neurologist. *Neurology*. 2023;101:172–80, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000207193>.
63. U.S. Food and Drug Administration C for D and RH. 510(k). Substantial Equivalence Determination Decision Summary I Background Information: A 510(k) Number. s. f.
64. U.S. Food and Drug Administration C for D and RH. Evaluation of Automatic Class III Designation for C Type of Test: Fully automated, chemiluminescent enzyme immunoassays (CLEIA). s. f.
65. Frisoni GB, Boccardi M, Barkhof F, Blennow K, Cappa S, Chiotis K, et al. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *Lancet Neurol*. 2017;16:661–76, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30159-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30159-X).
66. Ashton NJ, Leuzy A, Karikari TK, Mattsson-Carlsson N, Dodich A, Boccardi M, et al. The validation status of blood biomarkers of amyloid and phospho-tau assessed with the 5-phase development framework for AD biomarkers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:2140–56, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-021-05253-y>.
67. Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH, Vermunt L, Hansson O, Zetterberg H, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: Towards clinical implementation. *Lancet Neurol*. 2022;21:66–77, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00361-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00361-6).
68. Fortea J, García-Arcelay E, Terrance A, Gálvez B, Díez-Carreras V, Rebollo P, et al. Attitudes of neurologists toward the use of biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2023;93:275–82, <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-221160>.
69. Brum WS, Cullen NC, Janelidze S, Ashton NJ, Zimmer ER, Theriault J, et al. A two-step workflow based on plasma p-tau217 to screen for amyloid β positivity with further confirmatory testing only in uncertain cases. *Nat Aging*. 2023;3:1079–90, <http://dx.doi.org/10.1038/s43587-023-00471-5>.
70. Barbera M, Perera D, Matton A, Mangialasche F, Rosenberg A, Middleton L, et al. Multimodal precision prevention — A new direction in Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimer's Dis*. 2023;10:718–28, <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2023.114>.
71. Malzbender K., Lavin-Mena L., Hughes L., Bose N., Goldman D., Patel D. Key Barriers to Clinical Trials for Alzheimer's Disease. s. f.