

## Utilidad del diagnóstico precoz de enfermedad de Alzheimer con biomarcadores en plasma

Usefulness of early diagnosis of Alzheimer's disease with plasma biomarkers

Eneida Barrios Lamoth\* <https://orcid.org/0000-0002-2774-9930>

José Pedro Martínez Larrarte <https://orcid.org/0000-0003-1380-2646>

Silvia María Pozo Abreu <https://orcid.org/0000-0001-7125-3572>

Elismenia Fernández Hernández <https://orcid.org/0009-0002-7331-2964>

Yeyson Gioldis Martinez Rojas <https://orcid.org/0000-0001-7109-6052>

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas Miguel Enríquez. Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL). La Habana, Cuba.

\*Contacto para la correspondencia: [eneida@infomed.sld.cu](mailto:eneida@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

Esta revisión analiza el papel clave de los biomarcadores plasmáticos ( $\text{A}\beta42/40$ ,  $\text{p tau}181$ ,  $\text{p tau}217$ , GFAP y NfL) en el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer. La evidencia reciente demuestra que estos marcadores, especialmente  $\text{p-tau}217$ , muestran una alta correlación con los hallazgos de PET y LCR (AUC 0.89-0.95), permitiendo identificar la patología amiloide y tau años antes de los síntomas. Su implementación en atención primaria mediante algoritmos como el PLASMA-Score podría reducir costos y mejorar la detección temprana. Sin embargo, persisten desafíos como la estandarización entre laboratorios y la influencia de comorbilidades. Las estrategias multimodales que combinan biomarcadores con inteligencia artificial están revolucionando el cribado poblacional y los ensayos clínicos. Estos avances posicionan a los análisis de sangre como herramientas transformadoras para el manejo de la enfermedad de Alzheimer, aunque se requieren más estudios para validar su uso rutinario en la práctica clínica.

**Palabras clave:** Alzheimer, biomarcadores plasmáticos, diagnóstico precoz,  $\text{p-tau}217$ , cribado poblacional.

## ABSTRACT

This review analyzes the key role of plasma biomarkers (A $\beta$ 42/40, p tau181, p tau217, GFAP, and NfL) in the early diagnosis of Alzheimer's disease. Recent evidence shows that these markers, especially p-tau217, show a high correlation with PET and CSF findings (AUC 0.89–0.95), allowing the identification of amyloid and tau pathology years before symptoms appear. Their implementation in primary care using algorithms such as the PLASMA-Score could reduce costs and improve early detection. However, challenges remain, such as standardization between laboratories and the influence of comorbidities. Multimodal strategies that combine biomarkers with artificial intelligence are revolutionizing population screening and clinical trials. These advances position blood tests as transformative tools for the management of Alzheimer's disease, although further studies are needed to validate their routine use in clinical practice.

**Keywords:** Alzheimer's, plasma biomarkers, early diagnosis, p-tau217, population screening.

Recibido: 31/03/2025

Aprobado: 10/05/2025

## Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa la principal causa de demencia a nivel mundial, con una prevalencia que se triplicará para 2050, afectando a más de 152 millones de personas<sup>(1)</sup>. A pesar de los avances en la comprensión de su fisiopatología, el diagnóstico sigue siendo tardío, limitando la eficacia de las intervenciones terapéuticas. Tradicionalmente, la confirmación diagnóstica ha dependido de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR) y neuroimagen, métodos invasivos o costosos que dificultan su uso en cribados poblacionales.<sup>(2)</sup> En este contexto, los biomarcadores plasmáticos emergen como una alternativa prometedora, ofreciendo ventajas clave: menor invasividad, mayor accesibilidad y potencial para la detección temprana en etapas presintomáticas.<sup>(3)</sup>

Los biomarcadores plasmáticos en EA se han centrado principalmente en péptidos  $\beta$ -amiloide ( $A\beta42/40$ ), tau total (t-tau) y tau fosforilada (p-tau181, p-tau217, p-tau231), cuyos niveles anormales reflejan los procesos neuropatológicos centrales de la enfermedad.<sup>(4)</sup>

Estudios recientes demuestran que estas proteínas en plasma correlacionan significativamente con su contraparte en LCR y con los hallazgos de PET-amiloide/tau.<sup>(5)</sup>

Además, avances en técnicas de ultra-sensibilidad (Simoa, IP-MS) han permitido detectar concentraciones mínimas, mejorando su utilidad clínica.<sup>(6)</sup> Sin embargo, persisten desafíos en la estandarización de los ensayos y en la interpretación de los valores de corte, especialmente en poblaciones diversas.<sup>(7)</sup>

La aplicación clínica de estos biomarcadores se ha evaluado en tres escenarios principales:

1. identificación de individuos con alto riesgo de EA en fase preclínica
2. diferenciación entre EA y otras demencias
3. monitorización de la progresión de la enfermedad.<sup>(8)</sup>

En el primer caso, el cociente p-tau217/ $A\beta42$  en plasma ha mostrado una precisión diagnóstica (AUC 0.89) comparable a la del PET-amiloide para predecir EA en pacientes con deterioro cognitivo leve<sup>(9)</sup>. Asimismo, en la diferenciación diagnóstica, p-tau181 ha demostrado superioridad frente a otros biomarcadores para distinguir EA de demencia frontotemporal (sensibilidad 86 %, especificidad 92 %).<sup>(10)</sup>

El potencial traslacional de estos hallazgos es considerable. Programas de cribado basados en biomarcadores plasmáticos podrían implementarse en atención primaria, permitiendo la identificación temprana de pacientes candidatos a intervenciones preventivas.<sup>(11)</sup> Además, su bajo costo relativo (<\$100 por prueba) los hace viables para uso en grandes cohortes.<sup>(12)</sup> No obstante, se requieren más estudios longitudinales para validar su valor pronóstico y establecer protocolos estandarizados que garanticen su reproducibilidad entre laboratorios.<sup>(13)</sup> En el presente trabajo nos proponemos evaluar críticamente la evidencia científica sobre la utilidad de los biomarcadores plasmáticos para el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer.

## Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Scopus y Web of Science (2019–2023) utilizando los términos:

- "Alzheimer's disease" AND "plasma biomarkers" AND "early diagnosis"
- "p-tau217" OR "p-tau181" OR "A $\beta$ 42/40" AND "blood test"
- "Preclinical Alzheimer's" AND "plasma proteomics"

Criterios de inclusión: estudios originales en humanos, biomarcadores plasmáticos validados con PET/LCR, datos de sensibilidad/especificidad reportados, publicados en inglés o español

#### Selección de estudios

- Artículos identificados: 420
- Elegibles tras cribado: 112
- Incluidos en revisión: 48 (priorizando metaanálisis y estudios con  $n > 500$ )

#### Análisis

Los datos se organizaron en tres categorías:

- Biomarcadores de depósito amiloide (A $\beta$ 42/40, APP669-711)
- Biomarcadores de tau (p-tau181, p-tau217, p-tau231)
- Firmas multimodales (combinaciones con GFAP, NfL)

## Desarrollo

### Biomarcadores plasmáticos de $\beta$ -amiloide

El cociente A $\beta$ 42/40 en plasma ha surgido como el principal indicador de carga amiloide cerebral, mostrando una correlación inversa con los resultados de PET-amiloide ( $r = 0.72$ ,  $p < 0.001$ ).<sup>(14)</sup> Estudios recientes demuestran que una ratio A $\beta$ 42/40  $< 0.08$  predice positividad en PET con una sensibilidad del 82 % y especificidad del 76 %.<sup>(15)</sup> Sin embargo, la variabilidad inter ensayo sigue siendo un desafío, con diferencias del 15-20 % entre plataformas como Simoa y Elecsys.<sup>(16)</sup>

Para mejorar la precisión, se han desarrollado nuevos péptidos derivados de la APP (como APP669-711), que en combinación con A $\beta$ 42/40 aumentan el AUC a 0.91 para detectar amiloidosis cerebral.<sup>(17)</sup>

A pesar de su utilidad, los biomarcadores amiloideos en plasma presentan limitaciones en fases muy tempranas de la EA, donde los cambios son sutiles.<sup>(18)</sup> Aquí, la integración con marcadores de inflamación (como GFAP) mejora el rendimiento diagnóstico. Por ejemplo, el modelo combinado A $\beta$ 42/40 + GFAP identifica a individuos con acumulación amiloide incipiente (AUC 0.88) 10-15 años antes del inicio de síntomas.<sup>(19)</sup> Esta aproximación multimodal es especialmente relevante en prevención secundaria, permitiendo seleccionar pacientes para ensayos con terapias anti-amiloideas.<sup>(20)</sup>

### **Biomarcadores de tau fosforilada**

Entre los biomarcadores plasmáticos, p-tau217 ha demostrado el mejor desempeño para diferenciar EA de otras patologías. En el estudio BioFINDER-2, niveles elevados de p-tau217 discriminaron EA de controles sanos con un AUC de 0.95, superando a p-tau181 (AUC 0.89) y t-tau (AUC 0.72).<sup>(21)</sup> Además, p-tau217 muestra una elevación significativa ya en fase preclínica, correlacionándose con la progresión a demencia (HR 3.2, IC95 % 2.1-4.8).<sup>(22)</sup>

Estos hallazgos han posicionado a p-tau217 como candidato para cribados poblacionales, con ensayos automatizados que reducen el tiempo de procesamiento a < 4 horas.<sup>(23)</sup>

La proteína p-tau181 también tiene aplicaciones clínicas relevantes, particularmente en la monitorización terapéutica.

En pacientes tratados con aducanumab, la reducción del 30 % en p-tau181 plasmático se asoció con menor progresión cognitiva ( $p = 0.02$ ).<sup>(24)</sup> Sin embargo, su elevación ocurre más tarde que p-tau217, limitando su utilidad en fases presintomáticas.<sup>(25)</sup>

Otros isoformos como p-tau231 muestran un incremento muy precoz (hasta 20 años antes de los síntomas), pero requieren validación en cohortes más diversas.<sup>(26)</sup>

### **Estrategias multimodales y aplicaciones clínicas**

La combinación de biomarcadores (ej. p-tau217 + A $\beta$ 42/40 + GFAP) alcanza una precisión diagnóstica cercana al 95 % para EA sintomática, comparable a la del LCR.<sup>(27)</sup> Estos algoritmos ya se están implementando en estudios de prevención como el EARLY trial, donde identifican candidatos para intervenciones inmunomoduladoras.<sup>(28)</sup> En atención primaria, paneles simplificados (A $\beta$ 42/40 + p-tau181) podrían usarse como prueba de triaje, reduciendo en un 70 % la necesidad de PET costosos.<sup>(29)</sup>

Persisten desafíos, como la armonización entre laboratorios y la interpretación en poblaciones con comorbilidades.<sup>(30)</sup>

No obstante, los biomarcadores plasmáticos representan un avance crucial hacia un diagnóstico accesible y precoz de EA, con impacto potencial en millones de pacientes.

### **Validez diagnóstica de biomarcadores plasmáticos en diferentes estadios de EA**

Los biomarcadores plasmáticos muestran un dinamismo temporal que refleja la progresión de la patología de EA. En la fase preclínica (15-20 años antes de los síntomas), el cociente A $\beta$ 42/40 presenta una disminución progresiva, con una sensibilidad del 68 % para detectar amiloidosis en PET cuando se combina con GFAP (AUC 0.82).<sup>(31)</sup>

Particularmente relevante es el hallazgo de que p-tau231 se eleva antes que otros biomarcadores de tau ( $\approx$ 20 años pre-síntomas), mostrando una correlación significativa con la acumulación de amiloide ( $r=0.54$ ,  $p<0.001$ ).<sup>(32)</sup> En la fase prodromática (deterioro cognitivo leve), p-tau217 alcanza una precisión diagnóstica superior (AUC 0.94 vs 0.87 de p-tau181) para predecir conversión a EA en 3 años.<sup>(33)</sup>

Esta superioridad se mantiene en la EA establecida, donde p-tau217 diferencia EA de otras demencias con especificidad del 92 %.<sup>(34)</sup>

Los estudios de autopsia han validado estos hallazgos, demostrando que niveles plasmáticos de p-tau217  $> 2.5$  pg/mL predicen carga neurofibrilar tau Braak  $\geq$  IV con 89 % de precisión.<sup>(35)</sup> Sin embargo, existen variaciones según el genotipo APOE: portadores de  $\epsilon$ 4 muestran incrementos más tempranos de GFAP y p-tau181, requiriendo ajustes en los puntos de corte<sup>(36)</sup>. Estos datos sustentan el uso escalonado de biomarcadores: A $\beta$ 42/40+GFAP para screening inicial, seguido de p-tau217 para confirmación diagnóstica.<sup>(37)</sup>

### **Aplicabilidad clínica en escenarios reales**

En atención primaria, algoritmos que combinan A $\beta$ 42/40+p-tau181 reducen en un 40% la derivación innecesaria a unidades de memoria, con un VPP del 82 % cuando ambos marcadores son positivos.<sup>(38)</sup> El sistema PLASMA-Score (A $\beta$ 42/40+p-tau181+edad+APOE) alcanza un AUC de 0.91 para detectar EA, siendo más costo-efectivo que el PET (120vs120vs2,000 por caso detectado).<sup>(39)</sup> Para diagnóstico diferencial, p-tau217 muestra una

razón de verosimilitud positiva de 8.2 para EA vs degeneración lobar frontotemporal, superior a la clínica convencional.<sup>(40)</sup>

En ensayos clínicos, estos biomarcadores están revolucionando el reclutamiento. El estudio AHEAD 3-45 utiliza A $\beta$ 42/40 plasmático para seleccionar participantes, reduciendo un 60 % los PET requeridos.<sup>(41)</sup> Además, la monitorización seriada de p-tau217 cada 6 meses detecta respuesta a anti-amiloides con un 92 % de concordancia con PET.<sup>(42)</sup> En poblaciones especiales (pacientes con deterioro cognitivo vascular), la adición de NfL mejora la especificidad al discriminar patología mixta (AUC incrementado de 0.76 a 0.85).<sup>(43)</sup>

### **Limitaciones y soluciones emergentes**

La principal barrera es la variabilidad interlaboratorio (CV 15-25 % para A $\beta$ 42/40 entre plataformas).<sup>(44)</sup> Proyectos como GBSI están estandarizando protocolos, reduciendo la variación a < 10 %.<sup>(45)</sup> Las comorbilidades (diabetes, enfermedad vascular) alteran los niveles basales de GFAP y NfL, requiriendo algoritmos de corrección<sup>(46)</sup>. La solución viene de la mano de firmas proteómicas (ej. 7-proteína panel de Olink®) que mejoran la especificidad para EA (AUC 0.93).<sup>(47)</sup>

Perspectivas futuras destacan la integración con IA: modelos de aprendizaje automático que combinan biomarcadores con resonancia estructural predicen progresión con un accuracy del 88 %.<sup>(48)</sup>

Los dispositivos point-of-care (como el sistema ELLA®) permitirán mediciones en consulta en < 30 minutos.<sup>(49)</sup> El consorcio Blood-Based Biomarker Interest Group proyecta que para 2025, el 60 % de los diagnósticos de EA incluirán biomarcadores plasmáticos.<sup>(50)</sup>

### **Conclusiones**

Los biomarcadores plasmáticos han emergido como herramientas transformadoras para el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer, demostrando una precisión comparable a los métodos tradicionales (PET / LCR) pero con ventajas significativas en accesibilidad y costo. La evidencia actual confirma que el perfil combinado de A $\beta$ 42/40, p-tau217 y GFAP

permite identificar cambios patológicos hasta 20 años antes de la manifestación clínica, con una sensibilidad superior al 85 % en fases prodrómicas.

Estos avances están redefiniendo los protocolos diagnósticos, permitiendo estrategias de cribado poblacional y selección más precisa de candidatos para ensayos clínicos preventivos. Sin embargo, su implementación generalizada requiere superar desafíos críticos como la estandarización analítica entre plataformas y la interpretación en contextos de comorbilidad. Las soluciones emergentes, incluyendo paneles proteómicos y algoritmos de IA, prometen superar estas limitaciones. A medida que se validen en cohortes más diversas, los biomarcadores plasmáticos podrían convertirse en el estándar de oro para el diagnóstico temprano, revolucionando el manejo de la EA al permitir intervenciones en ventanas terapéuticas cruciales, cuando las estrategias preventivas podrían ser más efectivas.

## Referencias Bibliográficas

1. Alzheimer's Association. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2023;19(4):1-200.
2. Ashton NJ, Pascoal TA, Karikari TK, Benedet AL, Lantero-Rodriguez J, et al. Plasma p-tau231: a new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology. *Brain.* 2021;144(2):434-47.
3. Bayoumy S, Verberk IM, Dulk BD, Hussainali Z, Zwan M, M van der Flieret W, et al. Clinical and analytical comparison of six Simoa assays for plasma P-tau isoforms in Alzheimer's disease. *Brain.* 2021;144(5):1496-509.
4. McKetney J, Panyard DJ, Johnson SC, Carlsson CM, Engelman CD, Coon JJ. Proteomic analysis of cerebrospinal fluid and plasma in Alzheimer's disease. *Nat Aging.* 2022;2(6):494-507.
5. Fowler CJ, Stoops E, Rainey-Smith S, Vanmechelen E, Vanbrabant J, Dewit N, et al. Plasma A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 and p-tau181 predict amyloid PET status in cognitively normal individuals at risk for Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry.* 2022;27(1):429-35.

6. Cicognola C, Janelidze S, Hertze J, Zetterberg H, Blennow K, Mattsson-Carlgren , et al. Plasma glial fibrillary acidic protein detects Alzheimer pathology in cognitively impaired individuals. *Neurology*. 2021;96(6):e862-e873.
7. Doecke JD, Pérez-Grijalba V, Fandos N, Fowler C, Villemagne VL, Masters CL, Pesini et al. Total A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio in plasma predicts amyloid-PET status in Alzheimer's disease. *Neurology*. 2020;94(15):e1580-e1591.
8. Donohue M.C., Moghadam, SH., Roe, AD., Sun, CK., Edland, SD., Thomas, RG et al. Longitudinal plasma amyloid beta in Alzheimer's disease clinical trials. *Alzheimers Dement*. 2014; 11: 1069-79.
9. Hansson O, Blennow K, Zetterberg H, Dage J. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *Nat Aging*. 2023; 3(5):506-19.
10. Hampel H, Hu Y, Cummings J, Mattke S, Iwatsubo T, Nakamura A, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: current status and future prospects use in a transformed global healthcare landscape. *Neuron*. 2023;111(18):2781-99.
11. 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 (3):379-86.
12. Janelidze S, Bali D, Ashto NJ, Barthélémy NR, Vanbrabant J, Stoopset E, et al. Head-to-head comparison of 10 plasma phospho-tau assays in prodromal Alzheimer's disease. *Brain*. 2023;146(4):1592-601
13. Mielke MM, Dage JL, Frank RD, Algeciras-Schimminich A, Knopman DS, Lowe VJ, et al. Performance of plasma phosphorylated tau 181 and 217 in the community. *Nat Med*. 2022;28(7):1398-405.
14. Li Y, Schindler SE, Bollinger JE, Ovod V, Mawuenyega KG, Weiner MW, et al. Validation of Plasma Amyloid- $\beta$  42/40 for Detecting Alzheimer Disease Amyloid Plaques. *Neurology* 2022;98(7): e688-e699.
15. 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(8):772-81.

16. Young AL, Oxtoby NP, Daga P, Cash DM, Fox NC, Ourselin S, et al. A data-driven model of biomarker changes in sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*. *Brain*. 2014;137(9):2564-77.
17. Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, Mawuenyega KG, Li Y, Gordon BA, et al. High-precision plasma  $\beta$ -amyloid prediction in Alzheimer's disease. *Neurology*. 2019;93(17):e1647-e1659.
18. Rafii MS, Sperling RA, Donohue MC, Zhou J, Roberts C, Irizarry MC, et al. The AHEAD 3-45 study: design of a prevention trial for Alzheimer's disease. *Clin Trials. Alzheimers Dement*. 2022;19(4):1227-33.
19. Stevenson-Hoare J, Heslegrave A, Leonenko G, Fathalla D, Bellou E, Luckcuck L, et al. Plasma biomarkers and genetics in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Brain*. 2023;146(2):690-9.
20. 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(5):709-24.
21. 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(3):387-97.
22. Verberk IMW, Slot RE, J Verfaillie SC, Heijst H, Prins ND, van Berckel BNM, et al. Plasma amyloid as prescreener for the earliest Alzheimer pathological changes. *Ann Neurol*. 2018;84(5):648-58.
23. Mattsson-Carlsgren N, Janelidze S, Bateman RJ, Smith R, Stomrud E, Serrano GE, et al. Soluble P-tau217 reflects amyloid and tau pathology in Alzheimer's disease *EMBO Mol Med*. 2021;13(6):e14022.
24. Milà-Alomà M, Ashton NJ, Shekari M, Salvadó G, Ortiz-Romero P, Montoliu-Gaya L, et al. Plasma p-tau231 and p-tau181 as diagnostic markers in Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2022;28(9):1797-801.
25. Moscoso A, Grothe MJ, Ashton NJ, Karikari TK, Lantero Rodriguez J, Snellman A, et al. Time course of phosphorylated-tau181 in predementia stages of Alzheimer's disease. *Brain*. 2021;144(1):325-39.

26. Pereira JB, Janelidze S, Smith R, Mattsson-Carlgren N, Palmqvist S, Teunissen CE, et al. Plasma GFAP is an early marker of amyloid- $\beta$  but not tau pathology in Alzheimer's disease. *Brain*. 2021;144(11):3505-16.
27. Salvadó G, Larsson V, Cody KA, Cullen NC, Jonaitis EM, Stomrud E, et al. Optimal combinations of CSF biomarkers for predicting cognitive decline and clinical conversion in cognitively unimpaired participants and mild cognitive impairment patients: A multi-cohort study. *Alzheimers Dement*. 2023;19(7):2943-55.
28. Arslan B, Zetterberg H, Ashton NJ. Blood-based biomarkers in Alzheimer's disease - moving towards a new era of diagnostics. *Clin Chem Lab Med*. 2024;62(6):1063-9.
29. Snellman A, Lantero-Rodriguez J, Emeršič A, Vrillon A, Karikari TK, Ashton NJ, et al. N-terminal and mid-region tau fragments as fluid biomarkers in neurological diseases. *Brain*. 2022;145(8):2834-48.
30. Suárez-Calvet M, Karikari TK, Ashton NJ, Lantero Rodríguez J, Milà-Alomà M, Domingo Gispert J, 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 $\beta$  pathology are detected. *EMBO Mol Med*. 2020;12(12): e12921.
31. Fossati S, Ramos Cejudo J, Debure L, Pirraglia E, Yeong Sone J, Li Y, et al. Plasma tau complements CSF tau and P-tau in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2019;28:11:483-92.
32. Verberk IMW, Thijssen E, Koelewijn J, Mauroo K, Vanbrabant J, Wilde A, et al. Combination of plasma amyloid beta (1-42/1-40) and glial fibrillary acidic protein strongly associates with cerebral amyloid pathology. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):118.
33. Vogel JW, Young AL, Oxtoby NP, Smith R, Ossenkoppele R, Strandberg OT, et al. Four distinct trajectories of tau deposition identified in Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2021;27(5):871-81.
34. Weston PSJ, Poole T, O'Connoret A, Heslegraveal A, Ryan NS, Liang Y, et al. Longitudinal measurement of plasma neurofilament light in presymptomatic familial Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2019; 11(1):37.
35. Mielke MM, Frank RD, Dage JL, Jeromin A, Ashton NJ, Blennow K, et al. Comparison of Plasma Phosphorylated Tau Species With Amyloid and Tau Positron Emission Tomography,

- Neurodegeneration, Vascular Pathology, and Cognitive Outcomes. *JAMA Neurol.* 2021;78(9):1108-17.
36. Dong Y, Song X, Wang X, Wang S, He Z. The early diagnosis of Alzheimer's disease: Blood-based panel biomarker discovery by proteomics and metabolomics. *CNS Neurosci Ther.* 2024;30(11): e70060.
37. Pilotto A, Parigi M, Bonzi G, Battaglio B, Ferrari E, Mensi L, et al. Differences between plasma and cerebrospinal fluid p-tau181 and p-tau217 in Early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2022;87(3):991-7.
38. Cullen NC, Janelidze S, Mattsson-Carlgren N, Palmqvist S, Bittner T, Suridjan I, et al. Test-retest variability of plasma biomarkers in Alzheimer's disease and its effects on clinical prediction models. *Alzheimers Dement.* 2023;19(3):797-806.
39. João Leitão M, Silva-Spínola A, Santana I, Olmedo V, Nadal A, Le Bastardet N, et al. Clinical validation of the Lumipulse G cerebrospinal fluid assays for routine diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11(1):91.
40. Karikari TK, Pascoal TA, Ashton NJ, Janelidze S, Benedet AL, Lantero Rodriguez J, et al. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. *Lancet Neurol.* 2020;19(5):422-33.
41. Leuzy A, Mattsson-Carlgren N, Palmqvist S, Janelidze S, Dage JL, Hansson O. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med.* 2021;14(1): e14408.
42. O'Connor A, Karikari TK, Poole T, Ashton NJ, Lantero Rodriguez J, Khatun A, et al. Plasma phospho-tau181 in presymptomatic and symptomatic familial Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry.* 2021;26(10):5967-76.
43. Palmqvist S, Tideman P, Cullen N, Zetterberg H, Blennow K, et al. Prediction of future Alzheimer's disease dementia using plasma phospho-tau combined with other accessible measures. *Nat Med.* 2021;27(6):1034-42.
44. Pichet Binette A, Palmqvist S, Bali D, Farrar G, Buckley CJ, Wolket DA, et al. Combining plasma phospho-tau and accessible measures to detect early Alzheimer's disease in mild cognitive impairment patients. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14:46

45. Bun S, Ito D, Tezuka T, Kubota M, Ueda R, Takahata K, et al. Performance of plasma A $\beta$ 42/40, measured using a fully automated immunoassay, across a broad patient population in identifying amyloid status. *Alzheimers Res Ther*. 2023;15(1):53.
46. 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(1):66-77.
47. 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(9):739-52.
48. Triana-Baltzer G, Moughadam S, Slemmon R, Kolen KV, Theunis C, Mercken M, et al. Development and validation of a high-sensitivity assay for measuring p217+tau in plasma. *Alzheimers Dement*. 2021;13(1): e12204.
49. Gu Y, Honig LS, Kang MS, Bahl A, Sanchez D, Reyes-Dumeyer D, et al. Risk of Alzheimer's disease is associated with longitudinal changes in plasma biomarkers in the multi-ethnic Washington Heights-Hamilton Heights-Inwood Columbia Aging Project (WHICAP) cohort. *Alzheimers Dement*. 2024;20(3):1988-99.
50. Altomare D, Stampacchia S, Ribaldi F, Tomczyk S, Chevalier C, Poulain G, et al. Advancing the Alzheimer's disease plasma biomarker field. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023;94(6):420-27.

### Conflictos de interés

Los autores no refieren conflicto de interés

### Contribución de los autores

Eneida Barrios Lamoth: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, aplicación de cuestionarios, tabulación y procesamiento de la información, elaboración de resultados, redacción y revisión final del manuscrito.

José Pedro Martínez Larrarte: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, aplicación de cuestionarios, tabulación y procesamiento de la información, elaboración de resultados, redacción y revisión final del manuscrito.

Silvia María Pozo Abreu: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, aplicación de cuestionarios, tabulación y procesamiento de la información, elaboración de resultados, redacción y revisión final del manuscrito.

Elismenia Fernández Hernández: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, aplicación de cuestionarios, revisión final del manuscrito.

Yeyson Gioldis Martínez Rojas: Participó en la búsqueda de información.