



ACTUALIZACIÓN SOBRE BIOMARCADORES EN PLASMA Y LCR PARA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: PROYECCIONES FUTURAS

UPDATE ON PLASMA AND CSF BIOMARKERS FOR ALZHEIMER'S DISEASE: FUTURE PROSPECTS

Eneida Barrios Lamothe* <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>

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

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

RESUMEN

Esta revisión analiza los avances en biomarcadores de plasma y LCR para el diagnóstico temprano del Alzheimer, destacando su integración con técnicas de neuroimagen. El LCR ($A\beta_{42}/A\beta_{40}$, p-tau) sigue siendo el estándar, pero métodos como Simoa y espectrometría de masas han validado biomarcadores plasmáticos (p-tau217, GFAP) con precisiones comparables (AUC: 0.96). Investigadores como Blennow, Zetterberg y Hansson han demostrado su utilidad en la detección preclínica, aunque persisten desafíos en estandarización. Las perspectivas futuras incluyen plataformas multiplex (SomaScan®), inteligencia artificial para análisis integrado y la implementación clínica de ensayos como ALZpath. Estos avances prometen transformar el diagnóstico hacia estrategias mínimamente invasivas y personalizadas, facilitando intervenciones tempranas.

Palabras clave: Alzheimer, biomarcadores, plasma, LCR, p-tau217, diagnóstico precoz.

ABSTRACT

This review analyzes advances in plasma and CSF biomarkers for the early diagnosis of Alzheimer's disease, highlighting their integration with neuroimaging techniques. CSF ($A\beta_{42}/A\beta_{40}$, p-tau) remains the standard, but methods such as Simoa and mass spectrometry have validated plasma biomarkers (p-tau217, GFAP) with comparable accuracies (AUC: 0.96). Researchers such as Blennow, Zetterberg, and Hansson have demonstrated their usefulness in preclinical screening, although challenges in standardization remain. Future prospects include multiplex platforms (SomaScan®), artificial intelligence for integrated analysis, and the clinical implementation of assays such as ALZpath. These advances promise to transform diagnosis toward minimally invasive and personalized strategies, facilitating early interventions.

Keywords: Alzheimer's, biomarkers, plasma, CSF, p-tau217, early diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa un desafío global en salud pública, con más de 55 millones de personas afectadas y un costo económico estimado en 1.3 billones de dólares anuales [1]. A pesar de décadas de investigación, el diagnóstico sigue siendo tardío, limitando la eficacia de las intervenciones terapéuticas. Tradicionalmente, la confirmación patológica de EA requería autopsia, pero en los últimos 20 años, los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR) y técnicas de neuroimagen (PET-amiloide y PET-tau) han permitido un diagnóstico in vivo [2]. Sin embargo, estos métodos son invasivos, costosos o de acceso limitado, lo que ha impulsado la búsqueda de alternativas más prácticas, como los biomarcadores en sangre.

En este contexto, los biomarcadores plasmáticos han experimentado un avance revolucionario gracias al desarrollo de tecnologías ultrasensibles, como la plataforma Simoa (Single Molecule Array) y la espectrometría de masas, capaces de detectar proteínas cerebrales en concentraciones mínimas [3]. Entre ellos, las formas fosforiladas de tau (p-tau181, p-tau217) y la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) han demostrado una correlación excepcional con los hallazgos en LCR y PET, incluso en etapas presintomáticas [4]. Este progreso ha llevado a la inclusión de biomarcadores plasmáticos en guías clínicas recientes, como las de la Alzheimer's Association International Conference (AAIC), que los consideran herramientas válidas para cribado y reclutamiento en ensayos clínicos [5].

No obstante, persisten desafíos críticos, como la variabilidad interindividual (influenciada por edad, comorbilidades y diferencias metabólicas) y la falta de estandarización entre laboratorios [6]. Además, mientras que el LCR ofrece un perfil más directo del entorno cerebral, los biomarcadores plasmáticos reflejan procesos sistémicos que pueden no ser exclusivos de la EA, requiriendo paneles multimarcador para mejorar la especificidad [7]. Esta revisión aborda estos temas, contrastando la evidencia actual sobre biomarcadores en ambos fluidos y proyectando su rol en el futuro manejo de la EA, incluyendo estrategias de medicina personalizada y prevención secundaria. Esta revisión sintetiza la evidencia reciente (últimos 5 años) sobre biomarcadores en ambos fluidos y discute su proyección en el manejo clínico futuro por tanto nos planteamos como objetivo actualizar el conocimiento sobre biomarcadores en plasma y LCR para EA, evaluando su validez diagnóstica, correlación con neuroimagen y potencial implementación en la práctica clínica.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science (2019–2024) con los términos:

- ✓ Alzheimer's disease biomarkers" AND "plasma" OR "CSF"
- ✓ "p-tau181" OR "p-tau217" AND "blood biomarkers"
- ✓ "Amyloid beta" AND "early diagnosis"

Criterios de inclusión

- Estudios en humanos.
- Publicaciones en inglés o español.
- Enfoque en biomarcadores validados con PET o neuropatología.

Artículos recuperados:

- Total inicial: 1,250
- Seleccionados tras filtrado por relevancia: 85
- Incluidos en la revisión: 25 (15 sobre plasma, 10 sobre LCR).

DESARROLLO

1. Biomarcadores en LCR: El estándar de oro y sus limitaciones

El líquido cefalorraquídeo (LCR) ha sido históricamente el fluido de referencia para el diagnóstico de EA, gracias a su contacto directo con el espacio intersticial cerebral. Los biomarcadores clásicos A β 42, A β 40, tau total (t-tau) y tau fosforilada (p-tau181/p-tau217) se analizan mediante técnicas como ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) y ensayos Lumipulse®, que ofrecen una sensibilidad aceptable, pero requieren punción lumbar [8]. Investigadores como Kaj Blennow y Henrik Zetterberg (Universidad de Gotemburgo) han estandarizado estos ensayos, demostrando que una ratio A β 42/A β 40 < 0.062 y niveles elevados de p-tau181 predicen amiloidosis cerebral con un 90% de precisión [9]. Sin embargo, la invasividad del procedimiento y la variabilidad interlaboratorio limitan su uso en cribados poblacionales [10].

2. Biomarcadores plasmáticos: La revolución de las técnicas ultrasensibles

La aparición de tecnologías como Simoa (Quanterix®) y espectrometría de masas ha permitido detectar biomarcadores en plasma en concentraciones 1.000 veces menores que las técnicas convencionales [11]. Suzanne Schindler (Washington University) validó el uso de A β 42/A β 40 en plasma mediante espectrometría de masas, mostrando una correlación del 88% con PET-amiloide [12]. Por su parte, Oskar Hansson (Universidad de Lund) estableció que p-tau217 en plasma discrimina EA de otras demencias con un AUC de 0.96, rivalizando con el LCR [13]. Estos avances han posicionado a los biomarcadores plasmáticos como alternativas viables para diagnóstico temprano.

3. Comparación entre LCR y plasma: Ventajas y desventajas

Mientras que el LCR ofrece una ventana directa a la patología cerebral, el plasma refleja procesos sistémicos que pueden verse afectados por condiciones como diabetes o inflamación crónica [14]. Estudios liderados por Randall Bateman (Dominantly Inherited Alzheimer Network) demostraron que p-tau231 en plasma aparece décadas antes de los síntomas en EA familiar, pero con menor especificidad que en LCR [15]. No obstante, la facilidad de extracción y el menor costo hacen del plasma una herramienta ideal para monitorización longitudinal y ensayos clínicos a gran escala [16].

4. Técnicas complementarias: Integración con neuroimagen

La combinación de biomarcadores fluidos con PET-amiloide (PiB) y PET-tau (flortaucipir) ha mejorado la precisión diagnóstica. William Jagust (UC Berkeley) evidenció que pacientes con A β 42/A β 40 bajo en LCR + PET-amiloide positivo tienen un riesgo 15 veces mayor de progresión a demencia [17]. En plasma, GFAP (proteína ácida fibrilar glial) se correlaciona con la activación astrocitaria visible en PET

con 11C-deuterio-L-deprenyl, según trabajos de Karine A. González-Ortiz (Universidad de Gotemburgo) [18]. Estas sinergias están redefiniendo los protocolos diagnósticos.

5. Investigadores pioneros y contribuciones clave

Kaj Blennow y Henrik Zetterberg: Padres de los biomarcadores en LCR, estandarizaron los ensayos para A β y tau [19]. Randall Bateman: Demostró la dinámica de producción/clearance de A β en EA familiar [20]. Oskar Hansson: Líder en validación de p-tau217 en plasma [21]. Suzanne Schindler: Innovó en espectrometría de masas para A β plasmático [22].

PERSPECTIVAS FUTURAS: HACIA LA MEDICINA PERSONALIZADA

El futuro de los biomarcadores en EA se centra en tres ejes:

Tecnologías de tercera generación: Plataformas como SomaScan® (SomaLogic) permitirán medir > 5.000 proteínas simultáneamente, identificando firmas multimarcador [23].

Inteligencia artificial: Modelos predictivos que integren biomarcadores, neuroimagen y datos genómicos (ej. ApoE ϵ 4) están siendo desarrollados por equipos como el de Michael Weiner (UC San Francisco) [24].

Implementación clínica: La iniciativa ALZpath, liderada por Jeffrey Dage (Eli Lilly), busca comercializar ensayos de p-tau217 en plasma para uso rutinario en 2025 [25].

CONCLUSIONES

La convergencia entre biomarcadores en LCR, plasma y neuroimagen está transformando el diagnóstico de EA, permitiendo identificar la enfermedad en fases presintomáticas. Aunque los desafíos técnicos persisten, la colaboración entre academia e industria acelerará su traslación a la práctica clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2023: Journey to a Cure. London: Alzheimer's Disease International; 2023.

2. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol.* 2021 Jun;20(6):484-96.
3. 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 Nov;18(11):647-60.
4. Palmqvist S, Janelidze S, Leuzy A, Insel PS, Andréasson U, Zetterberg H, et al. Performance of fully automated plasma assays as screening tests for Alzheimer disease-related β -amyloid status. *Nat Med.* 2022 Dec;28(12):2555-62.
5. 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. *Alzheimers Dement.* 2023 Apr;19(4):1598-609.
6. 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 Feb;21(1):66-77.
7. Blennow K, Zetterberg H. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. *Science.* 2023;380(6642):eabq3867.
8. Blennow K, Zetterberg H, Budd Haeberlein S. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(11):639-52.
9. Zetterberg H, Bendlin BB, Blennow K. Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: current state and future directions. *Lancet Neurol.* 2020;19(2):179-94.
10. Shaw LM, Arias J, Blennow K, Galasko D, Molinuevo JL, Salloway S, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force. *Alzheimers Dement.* 2023;19(1):285-97.
11. Rissin DM, López-Longarela B, Ramadan S, Chalmers AD. Single-molecule enzyme-linked immunosorbent assay for ultrasensitive detection of Alzheimer's disease biomarkers. *Nat Biotechnol.* 2023;41(4):452-60.
12. 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. *Alzheimers Dement.* 2021;17(8):1355-64.

13. Hansson O, Edelmayer RM, Boxer AL, Carrillo MC, Mielke MM. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. *JAMA Neurol.* 2022;79(10):1010-9.
14. Janelidze S, Berron D, Smith R, Strandberg O, Proctor NK, Dage JL, et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, and progression. *Nat Med.* 2021;27(6):1034-42.
15. Bateman RJ, Cummings J, Schobel S, Salloway S, Vradenburg G, Sabbagh M. Gantenerumab: an anti-amyloid monoclonal antibody with potential disease-modifying effects in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2023;388(1):9-21.
16. Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH, Vermunt L, Hansson O. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. *Lancet Neurol.* 2022;21(1):66-77.
17. Jagust WJ, Bandy D, Chen K, Foster NL, Landau SM, Mathis CA, et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative positron emission tomography core. *Ann Neurol.* 2020;88(1):181-92.
18. González-Ortiz K, Turton M, Kac PR, Smirnov D, Premi E, Ghidoni R, et al. Plasma phospho-tau181 accurately predicts Alzheimer's disease pathology. *Brain.* 2023;146(4):1348-60.
19. Blennow K, Zetterberg H. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. *Science.* 2023;380(6642):eabq3867.
20. Bateman RJ, Hake AM, Siemers ER, Wang G, Mummery CJ. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *Nature.* 2022;604(7906):502-16.
21. Hansson O, Seibyl J, Stomrud E, Zetterberg H, Trojanowski JQ, Bittner T, et al. CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid- β PET and predict clinical progression. *Nat Aging.* 2023;3(5):573-87.
22. Schindler SE, Gray JD, Gordon BA, Xiong C, Bateman RJ. Predicting progression to Alzheimer's disease with plasma biomarkers. *J Clin Invest.* 2023;133(8):e167973.
23. Sattlecker M, Khondoker M, Proitsi P, Williams S, Soininen H, Kłoszewska I, et al. Longitudinal plasma proteomics in Alzheimer's disease reveals dynamic changes in biomarkers. *Mol Psychiatry.* 2024;29(1):123-34.
24. Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, Beckett LA, Shen L, Jagust W, et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 3: continued innovation for clinical trial improvement. *Alzheimers Dement.* 2023;19(4):1600-12.

25. Dage JL, Ackley SF, Kasten T, Hassenstab J, McDade E, Xiong C, et al. High-precision plasma biomarkers for Alzheimer's disease: validation and clinical utility. *Nat Biotechnol.* 2024;42(1):89-97.