



Universidad  
Nacional  
de Loja

**Universidad Nacional de Loja**  
**Facultad de La Salud Humana**  
**Carrera de Laboratorio Clínico**

Proteína tau y beta amiloide como biomarcadores en el diagnóstico precoz de Alzheimer. Revisión sistemática

Trabajo de Integración Curricular  
previo a la obtención del título de  
Licenciada en Laboratorio Clínico

**Autor:**

Cesyizabeth de Fátima Tituaña Arévalo

**Director:**

Dra. Sandra Elizabeth Freire Cuesta

Loja-Ecuador

2024

## Certificación de director



unl

Universidad  
Nacional  
de Loja

Sistema de Información Académico  
Administrativo y Financiero - SIAAF

### CERTIFICADO DE CULMINACIÓN Y APROBACIÓN DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR

Yo, **FREIRE CUESTA SANDRA ELIZABETH**, director del Trabajo de Integración Curricular denominado **Proteína tau y beta amiloide como biomarcadores en el diagnóstico precoz de Alzheimer. Revisión sistemática.**, perteneciente al estudiante **CESYZABETH DE FATIMA TITUAÑA AREVALO**, con cédula de identidad N° **1104761968**.

#### Certifico:

Que luego de haber dirigido el **Trabajo de Integración Curricular**, habiendo realizado una revisión exhaustiva para prevenir y eliminar cualquier forma de plagio, garantizando la debida honestidad académica, se encuentra concluido, aprobado y está en condiciones para ser presentado ante las instancias correspondientes.

Es lo que puedo certificar en honor a la verdad, a fin de que, de así considerarlo pertinente, el/la señor/a docente de la asignatura de **Integración Curricular**, proceda al registro del mismo en el Sistema de Gestión Académico como parte de los requisitos de acreditación de la Unidad de Integración Curricular del mencionado estudiante.

Loja, 8 de Agosto de 2024



SANDRA ELIZABETH  
FREIRE CUESTA

F)

DIRECTOR DE TRABAJO DE INTEGRACIÓN  
CURRICULAR



Certificado TIC/TT.: UNL-2024-002231

1/1  
Educamos para Transformar

## **Autoría de trabajo de titulación**

Yo, **Cesyzabeth de Fátima Tituaña Arévalo**, declaro ser autor/a del presente Trabajo de Integración Curricular y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos de posibles reclamos y acciones legales, por el contenido de la misma. Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja la publicación de mi Trabajo de Integración Curricular en el Repositorio Digital Institucional – Biblioteca Virtual.

**Firma:**



**Cédula de Identidad:** 1104761968

**Fecha:** dieciséis de septiembre de dos mil veinticuatro

**Correo electrónico:** cesyzabeth.tituana@unl.edu.ec

**Teléfono:** 0967310723

## **Carta de autorización del estudiante.**

Yo **Cesyzabeth de Fatima Tituaña Arévalo** declaro ser autora del Trabajo de Integración Curricular denominado **Proteína tau y beta amiloide como biomarcadores en el diagnóstico precoz de Alzheimer. Revisión sistemática** como requisito para optar el título de **Licenciada en laboratorio Clínico**, autorizo al sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que, con fines académicos muestre la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido en el Repositorio Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el Repositorio Institucional, en las redes de información del país y del exterior con las cuales tenga convenio la Universidad.

La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia del Trabajo de Integración Curricular que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja, a los dieciséis días del mes de septiembre del dos mil veinticuatro

**Firma:**



**Autor:** Cesyzabeth de Fátima Tituaña Arévalo

**Cédula:** 1104761968

**Dirección:** Cda. Alegría (Av. Eloy Alfaro y calle Manuel Serrano)

**Correo electrónico:** cesyzabeth.tituana@unl.edu.ec

**Celular:** 0967310723

**Datos complementarios:**

**Directora del trabajo de integración curricular:**

Dra. Sandra Elizabeth Freire Cuesta

## **Dedicatoria**

Dedico mi trabajo de integración curricular principalmente a Dios, agradeciéndole por darme la fuerza necesaria para culminar esta meta tan significativa. También quiero expresar mi dedicación a mi papá César Tituaña, por ser mi primer maestro, por enseñarme con su ejemplo lo que significa el trabajo duro, la disciplina y el esfuerzo constante, por enseñarme siempre el significado de la responsabilidad. Gracias por creer en mí y darme el coraje para seguir adelante. A mi mamá Elizabeth Arévalo, por su amor incondicional, su paciencia infinita y su sabiduría. Gracias por escucharme siempre. A mis hermanos Miguel y Pablo, porque juntos hemos crecido y aprendido a apoyarnos mutuamente, el apoyo que he recibido de ellos en todo este trayecto ha sido infinito e indescriptible, gracias por las risas compartidas, los desafíos superados y por recordarme siempre que la familia es lo más importante.

A mi mejor amiga, Diana, por ser mi compañera en cada paso del camino, por escucharme y animarme, gracias por estar ahí para celebrar los buenos momentos y para apoyarme en los momentos difíciles, especialmente por quedarse despierta conmigo esas largas noches.

Este trabajo es para todos ustedes, por todo lo que me han dado y por todo lo que espero poder devolverles. Gracias por ser mi inspiración y mi sostén

*Cesyzabeth de Fátima Tituaña Arévalo*

## **Agradecimiento**

En primer lugar, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todos los docentes profesionales de la carrera de Laboratorio Clínico. Cada uno de ustedes ha dejado una huella en mi formación, transmitiendo conocimientos, valores y habilidades que me acompañarán a lo largo de mi carrera profesional. Gracias por su dedicación, paciencia y compromiso con la enseñanza. Sus lecciones no solo se centraron en el contenido académico, sino también en la importancia de la ética y la integridad en nuestra profesión.

A la **Dra. Sandra Elizabeth Freire Cuesta**, mi directora de mi trabajo de integración curricular, quiero agradecerle especialmente por su guía, apoyo y confianza en este proyecto. Desde el primer día, su experiencia y sabiduría fueron fundamentales para orientar mi trabajo. Sus comentarios y sugerencias han sido invaluable para el desarrollo y éxito de la misma. Gracias por su tiempo, por creer en mí y por motivarme a dar lo mejor de mí mismo.

Este logro es el resultado del esfuerzo colectivo, y estoy profundamente agradecido por tener la oportunidad de aprender de personas tan excepcionales. A todos ustedes, gracias por ser parte de mi viaje académico y por contribuir a mi crecimiento profesional.

*Cesyzabeth de Fátima Tituaña Arévalo*

## Índice de contenido

Portada.....	1
Certificación de director.....	2
Autoría de trabajo de titulación.....	3
Carta de autorización del estudiante.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Dedicatoria .....	5
Agradecimiento .....	6
Índice de contenido .....	7
Índice de figuras .....	10
Índice de tablas.....	10
Índice de anexo.....	10
1. Título.....	1
2. Resumen.....	2
3. Abstract .....	3
4. Introducción .....	4
5. Marco teórico .....	6
5.1. Introducción al Alzheimer .....	6
5.1.1. Definición .....	6
5.1.2. Características de la enfermedad .....	6
5.1.3. Etiología y factores de riesgo asociados .....	7
5.2. Biomarcadores en el diagnóstico clínico del Alzheimer .....	9
5.2.1. Marcadores Estructurales.....	10
5.2.2. Marcadores Funcionales .....	10
5.2.3. Marcadores bioquímicos.....	10

5.3.	Proteína tau como biomarcador en el diagnóstico precoz de Alzheimer.....	11
5.3.1.	Proteína tau .....	11
5.3.2.	Función biológica de la proteína tau.....	12
5.3.3.	Alteraciones de la proteína tau en el Alzheimer .....	12
5.4.	Beta amiloide como biomarcador en el diagnóstico precoz de Alzheimer ....	13
5.4.1.	Producción y metabolismo de beta amiloide en el cerebro.....	13
5.4.2.	Función biológica de la Beta amiloide .....	14
5.4.3.	Alteraciones de beta amiloide en el Alzheimer .....	14
6.	Metodología .....	17
6.1.	Diseño de estudio.....	17
6.2.	Criterios de elegibilidad.....	17
6.3.	Criterios de inclusión.....	17
6.4.	Criterios de exclusión: .....	17
6.5.	Fuentes de información .....	18
6.6.	Estrategias de búsqueda y selección de estudio.....	18
6.7.	Proceso de recopilación y extracción de datos .....	21
6.8.	Lista de Datos .....	21
6.9.	Evaluación de la calidad .....	21
6.9.1.	Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios.....	21
6.9.2.	Evaluación de riesgo de sesgo de la revisión sistemática .....	22
6.10.	Síntesis de resultados .....	22
7.	Resultados .....	23
8.	Discusión.....	33
9.	Conclusiones .....	37
10.	Recomendaciones.....	38

11.	Bibliografía.....	39
12.	Anexos.....	1

## Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Proceso de búsqueda y selección de los estudios .....	20
--	----

## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Isoformas de la proteína tau más asociadas con el diagnóstico precoz de Alzheimer. .....	25
<b>Tabla 2.</b> Relación entre la variante beta amiloide con el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer .....	30
<b>Tabla 3.</b> Biomarcador de mayor sensibilidad en el diagnóstico precoz de Alzheimer.....	32

## Índice de anexo

<b>Anexo 1.</b> Tabla de características de los estudios incluidos en la revisión.....	1
<b>Anexo 2.</b> Evaluación de la calidad de los estudios con la herramienta JBI.....	6
<b>Anexo 3.</b> Evaluación de la calidad de la revisión sistemática .....	7

**1. Título**

Proteína tau y beta amiloide como biomarcadores en el diagnóstico precoz de Alzheimer. Revisión sistemática

## 2. Resumen

En la presente revisión sistemática se analiza la relación clínica de las proteínas tau y beta-amiloide en líquido cefalorraquídeo como biomarcadores para el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer (EA). Se ha planteado identificar cual es la isoforma de Tau más relacionada con el diagnóstico precoz de Alzheimer, asimismo identificar a la variante Beta amiloide que más se asocia con el diagnóstico temprano de la EA, por otro lado hablando de proteína tau o beta amiloide poder identificar cual es el biomarcador más sensible. Para ello se consideraron estudios publicados entre 2020 y 2024, seleccionados de bases de datos como PubMed y Scopus. Tras un cribado exhaustivo, siguiendo los pasos del diagrama PRISMA, para la elaboración de revisiones sistemáticas se incluyeron finalmente diez estudios relevantes. Los resultados indican que la isoforma p-tau231 de la proteína tau muestra la mayor correlación con la acumulación de amiloide y ovillos neurofibrilares, destacándose como un biomarcador prometedor para el diagnóstico precoz de Alzheimer. Asimismo, la variante beta-amiloide A $\beta$ 42 demostró una capacidad discriminativa superior, con altos valores de AUC, en comparación con A $\beta$ 40, confirmándose como un biomarcador preciso en etapas tempranas de la enfermedad. A $\beta$  se identificó como el biomarcador más sensible, con una sensibilidad promedio de 84.88%, superando a T-tau (80.67%) y P-tau (76.64%). En conclusión, tanto p-tau231 como A $\beta$ 42 son herramientas efectivas para el diagnóstico temprano de Alzheimer, siendo A $\beta$  el biomarcador más sensible.

**Palabras clave:** Alzheimer preclínico, Proteína tau, Beta amiloide, Isoformas

### 3. Abstract

This systematic review analyzes the clinical relationship of tau and beta-amyloid proteins in cerebrospinal fluid as biomarkers for the early diagnosis of Alzheimer's disease (AD). The aim was to identify the tau isoform most related to early diagnosis of Alzheimer's, as well as the beta-amyloid variant most associated with early diagnosis of AD, and to determine the most sensitive biomarker between tau protein and beta-amyloid. Studies published between 2020 and 2024 from databases such as PubMed and Scopus were considered. After an exhaustive screening process following the PRISMA flowchart for systematic reviews, ten relevant studies were included. The results indicate that the p-tau231 isoform of tau protein shows the highest correlation with amyloid accumulation and neurofibrillary tangles, standing out as a promising biomarker for early diagnosis of Alzheimer's. Additionally, the beta-amyloid variant A $\beta$ 42 demonstrated superior discriminative ability, with high AUC values compared to A $\beta$ 40, confirming it as an accurate biomarker in the early stages of the disease. A $\beta$  was identified as the most sensitive biomarker, with an average sensitivity of 84.88%, surpassing T-tau (80.67%) and P-tau (76.64%). In conclusion, both p-tau231 and A $\beta$ 42 are effective tools for the early diagnosis of Alzheimer's, with A $\beta$  being the most sensitive biomarker.

**Keywords:** Preclinical Alzheimer's, Tau Protein, Beta-Amyloid, Isoforms

#### **4. Introducción**

El Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa que plantea un desafío cada vez más urgente en la esfera global de la salud, es una enfermedad caracterizada por la pérdida progresiva de la memoria y las capacidades cognitivas Abubakar et al. (2022), su impacto se extiende mucho más allá de la percepción común de ser una afección poco frecuente.

Según estudios recientes, la EA es un trastorno cerebral irreversible asociado con la pérdida lenta y progresiva de las funciones cerebrales, los cambios patológicos que la causan empiezan años antes de que aparezcan los síntomas clínicos afectando principalmente a los adultos mayores, se ha convertido en una de las principales causas de discapacidad en esta población a pesar de que no se considera un síntoma común del envejecimiento, la EA genera una dependencia significativa y conlleva una carga económica y emocional considerable para los cuidadores y la sociedad en general (Aranda & Calabria, 2020).

Con una población mundial de adultos mayores que sigue aumentando, especialmente en países con una alta esperanza de vida, la EA se ha convertido en un problema de salud pública cada vez más importante. Según (Rodríguez & Guerra Hernández, 2020) se estima que entre 18 y 22 millones de personas la padecen en todo el mundo, y se proyecta que esta cifra aumente a 34 millones para el año 2025. Además, se prevé que la población de 65 años o más se duplique para esa misma fecha, lo que sugiere un aumento significativo en la prevalencia de la enfermedad.

A medida que la enfermedad progresa, los pacientes experimentan una disminución gradual en su capacidad para llevar una vida independiente, lo que conlleva dificultades para recordar, comunicarse y realizar tareas diarias básicas, este deterioro cognitivo no solo afecta a la persona que lo padece, sino que también genera una carga emocional y física para sus seres queridos, y puede alterar los roles y las dinámicas familiares, así como requerir nuevas demandas económicas (Rodríguez & Guerra Hernández, 2020).

El Alzheimer y otras formas de demencia se encuentran prevalentes en algunos países de América Latina encabezando esta lista Nicaragua, seguido de Guatemala, ocupando el tercer lugar se encuentra Perú, Panamá y finalmente Colombia, siendo estos los cinco principales países con mayores casos de enfermedad de Alzheimer (Rodríguez, 2014)

Se estima que alrededor del 65% de las muertes por EA y otras demencias son mujeres

(OMS, 2020). En Ecuador existe una fundación denominada “TASE” (Trascender con Amor, Servicio y Excelencia) la cual es una organización sin fines de lucro creada como un centro del día para personas que presenten Alzheimer, según datos de esta existen actualmente alrededor de 120.000 personas con demencia, de las cuales el 60% tienen esta enfermedad (Orellana, 2020). Estas estadísticas subrayan la importancia crítica de abordar el diagnóstico y el tratamiento del EA de manera efectiva.

En este contexto, surge la necesidad de un diagnóstico temprano y preciso de la EA, el poder detectar la enfermedad en sus etapas iniciales permite iniciar intervenciones terapéuticas tempranas que pueden ralentizar su progresión y mejorar la calidad de vida de los pacientes. En particular, la identificación de biomarcadores específicos, como lo es la proteína tau y la beta-amiloide, en el líquido cefalorraquídeo, se ha considerado una herramienta prometedora para el diagnóstico precoz de la EA. Esta revisión sistemática se centra en evaluar la utilidad clínica de estos biomarcadores en el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer, con el objetivo de proporcionar una base sólida para futuras investigaciones y mejorar las estrategias de diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad debilitante

## 5. Marco teórico

### 5.1. Introducción al Alzheimer

#### 5.1.1. Definición

El Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa incurable y terminal que afecta principalmente a personas mayores y se caracteriza por la pérdida progresiva de la memoria y otras funciones cognitivas, es la forma más común de demencia y tiene un impacto significativo en la vida de los individuos afectados y sus familias; a nivel patológico, se caracteriza por la acumulación de placas de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares de proteína tau en el cerebro, estas anomalías estructurales interrumpen la comunicación entre las células cerebrales y eventualmente provocan su muerte y con el tiempo esto conduce a la disminución de la función cerebral, lo que se manifiesta en una variedad de síntomas (Garzón et al., 2017).

#### 5.1.2. Características de la enfermedad

Entre las características de la EA encontramos:

- Deterioro de la memoria: Uno de los síntomas más tempranos y prominentes es la pérdida de memoria, especialmente la dificultad para recordar información reciente, conforme la enfermedad avanza la pérdida de memoria se vuelve más generalizada y afecta a eventos pasados y conocimientos previos.
- Cambios en el pensamiento y el razonamiento: Las personas experimentan dificultades en la planificación, el juicio, la resolución de problemas y el razonamiento abstracto. Estos cambios cognitivos pueden dificultar la realización de tareas cotidianas y la toma de decisiones.
- Problemas en el lenguaje: A medida que la enfermedad progresa, es común que los individuos tengan dificultad para encontrar las palabras adecuadas, comprender el lenguaje hablado o escrito, y seguir conversaciones.
- Alteraciones en la conducta y el estado de ánimo: Afecta el comportamiento, causando cambios en la personalidad, irritabilidad, apatía, ansiedad, depresión y agitación, también pueden experimentar cambios en los patrones de sueño y en la capacidad para realizar actividades diarias.
- Pérdida de habilidades funcionales: Afecta la capacidad de llevar a cabo actividades básicas de la vida diaria, como vestirse, alimentarse, bañarse y manejar el dinero.

- Progresión gradual: Se caracteriza por una progresión gradual de los síntomas, comenzando con dificultades sutiles de memoria y cognición y avanzando a etapas más severas de demencia (Garzón et al., 2017).

Es importante destacar que cada persona que padece Alzheimer puede experimentar síntomas y progresión de la enfermedad de una manera única, y que el diagnóstico y tratamiento tempranos son fundamentales para brindar el apoyo adecuado retrasando el avance de los síntomas.

### ***5.1.3. Etiología y factores de riesgo asociados***

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa de la cual se conoce muy poco sobre su etiología, esta es el resultado de una combinación de factores genéticos, ambientales y estilo de vida. Aún en la actualidad se sigue investigando, sin embargo, hasta ahora se han planteado diversas hipótesis sobre cuáles pueden ser los diversos factores desencadenantes de la misma. El análisis detallado de las lesiones histopatológicas características de la EA ha permitido un mayor conocimiento y estudio de dos proteínas clave: la proteína tau y el péptido beta amiloide (A $\beta$ ), estas proteínas han sido objeto para que surgan diversas hipótesis acerca de la causa subyacente de la enfermedad (Gómez Virgilio et al., 2022).

Una de estas hipótesis es la "hipótesis de la cascada amiloide", que postula que el proceso comienza con la acumulación de beta amiloide formando placas, lo que desencadena una serie de eventos neurodegenerativos que, a su vez, activan la formación de agregados de neurofibrillas compuestas principalmente de tau hiperfosforilada y esto provoca una propagación de la muerte neuronal, lo que sugiere su implicación en la patología cerebral y el desarrollo de la demencia (Morelli, 2016). Otra hipótesis es la "hipótesis de la hiperfosforilación de tau", que según Arriagada & Álvarez Villalobos (2022), sostienen que la alteración en la fosforilación de la proteína tau resulta en su acumulación y formación de ovillos neurofibrilares, lo que contribuye a la muerte neuronal. Además, se ha propuesto la "hipótesis de la cascada mitocondrial", que implica disfunciones en las mitocondrias, las cuales son las encargadas de suministrar energía a las células cerebrales, se cree que esta disfunción mitocondrial puede desencadenar una serie de eventos que conducen a la neurodegeneración observada en la EA (Morelli, 2016).

Aunque no se conozca la causa exacta de la enfermedad, según Gómez Virgilio et al. (2022), sostiene que existen diversos factores de riesgo en la EA entre ellos:

Edad avanzada: El factor de riesgo más importante es la edad, el riesgo de desarrollar esta enfermedad aumenta significativamente a partir de los 65 años y se duplica aproximadamente cada cinco años después de esa edad.

Sexo: Las mujeres tienen un riesgo ligeramente mayor de desarrollar la enfermedad en comparación con los hombres.

Lesiones cerebrales traumáticas: Un historial de lesiones cerebrales traumáticas, como conmociones cerebrales repetidas o lesiones graves en la cabeza, se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar demencia, incluido el Alzheimer.

Enfermedades cardiovasculares: Las enfermedades que afectan el sistema cardiovascular, como la hipertensión arterial, la diabetes, el colesterol alto y la obesidad, se han identificado como factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

Estilo de vida y salud cerebral: Factores como la falta de actividad física, una dieta poco saludable, el tabaquismo y el bajo nivel de educación se han asociado con un mayor riesgo de Alzheimer. Por otro lado, mantener una dieta equilibrada, hacer ejercicio regularmente, mantener una vida social activa y participar en actividades mentales estimulantes pueden contribuir a la salud cerebral y reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad (Gómez Virgilio et al., 2022).

Genética: Según el Instituto Nacional de Envejecimiento o (NIA, de sus siglas en inglés “National Institute on Aging”), los investigadores no han identificado un gen específico que sea la causa directa del inicio de la EA, sin embargo, se ha encontrado que tener una forma específica del gen de la apolipoproteína E (APOE) en el cromosoma 19 es un factor de riesgo genético que aumenta la probabilidad de desarrollar la enfermedad. La APOE existe en diferentes formas o alelos, los más comunes son:

- El alelo APOE  $\epsilon 2$ : es poco común y puede proporcionar cierta protección contra la enfermedad, si una persona tiene este alelo y desarrolla la enfermedad, es más probable que lo haga en una etapa más tardía en comparación con alguien que tiene el alelo APOE  $\epsilon 4$ .
- El alelo APOE  $\epsilon 3$ : es el más común y se cree que tiene un papel neutro en la enfermedad, es decir, no aumenta ni disminuye el riesgo.

- El alelo APOE  $\epsilon$ 4: aumenta el riesgo de desarrollar Alzheimer y se asocia con un inicio más temprano de la enfermedad, una persona puede tener cero, uno o dos alelos APOE  $\epsilon$ 4, cuantos más alelos APOE  $\epsilon$ 4 tenga una persona mayor será su riesgo de desarrollar la EA.

Es importante tener en cuenta que el alelo APOE  $\epsilon$ 4 se considera un factor de riesgo y no garantiza que una persona desarrollará la enfermedad, es decir algunas personas con este alelo nunca desarrollan la enfermedad mientras que otras que la desarrollan no tienen el alelo APOE  $\epsilon$ 4 (NIH, 2017).

Por otro lado, en la fisiopatología, se han identificado genes que desempeñan un papel importante, estos genes incluyen el gen de la proteína precursora de amiloide (PPA) ubicado en el cromosoma 21, así como los genes de prenilinas (PSEN1 y PSEN2) presentes en los cromosomas 14 y 1, respectivamente, las personas que portan mutaciones en estos genes tienen un mayor riesgo de desarrollar EA a una edad temprana, generalmente antes de los 20-40 años (Carvajal, 2016).

Las prenilinas son proteínas producidas en el cerebro y en tejidos periféricos que trabajan conjuntamente con una enzima denominada gamma secretasa para cortar a la APP resultando en fragmentos pequeños de beta amiloide, cuando existe una mutación en alguna de estas prenilinas se altera la función de la gamma secretasa resultando en una producción aumentada de fragmentos de beta amiloide de 42 aminoácidos, que resulta ser la forma más tóxica debido a su capacidad hidrofóbica que la vuelve propensa a agregarse y formar placas amiloides que causan un daño en la sinapsis y por consiguiente deterioro cognitivo (Carvajal, 2016).

## **5.2. Biomarcadores en el diagnóstico clínico del Alzheimer**

Los biomarcadores son indicadores biológicos medibles que pueden utilizarse para identificar y evaluar la presencia o progresión de una enfermedad, dentro del contexto del Alzheimer, los biomarcadores desempeñan un papel fundamental en el diagnóstico temprano y la monitorización de la enfermedad.

Los biomarcadores en la EA pueden clasificarse en diferentes categorías, incluyendo marcadores estructurales, funcionales y bioquímicos.

### ***5.2.1. Marcadores Estructurales***

En la enfermedad de Alzheimer (EA), se produce una significativa pérdida de sinapsis y muerte neuronal, principalmente en las regiones cerebrales asociadas con las funciones cognitivas, como la corteza cerebral, el hipocampo y el estriado ventral, así como la corteza entorrinal. Cuando se compara el cerebro de un individuo con EA con el de una persona sana, se observa una importante disminución del número de neuronas, una reducción significativa de las conexiones sinápticas, y un adelgazamiento de la corteza cerebral y el hipocampo, además de una dilatación de los ventrículos, con el tiempo, el cerebro experimenta una considerable reducción de tamaño, lo que afecta a diversas funciones, incluyendo la corteza cerebral, que se encoge y daña las áreas responsables de los pensamientos, la planificación y los recuerdos; en la EA se observan principalmente dos alteraciones importantes que son la atrofia cerebral y la dilatación de los ventrículos cerebrales, mismas que pueden ser identificadas mediante una resonancia magnética (RM), esta es una herramienta importante para identificar los cambios estructurales en el cerebro asociados con el Alzheimer (Pardi et al., 2017).

### ***5.2.2. Marcadores Funcionales***

La tomografía por emisión de positrones (PET) es un marcador funcional importante en la enfermedad de Alzheimer (EA). La PET utiliza trazadores radiactivos que se unen a ciertas moléculas o proteínas específicas en el cerebro y permite visualizar la actividad y función cerebral de manera no invasiva, en el Alzheimer se utiliza principalmente para detectar la acumulación de placas amiloides y ovillos neurofibrilares, que son dos características patológicas clave de la enfermedad, se pueden utilizar diferentes trazadores de PET específicos para visualizar la presencia de placas amiloides, como el Florbetapir, el Florbetaben y el PIB (Pittsburg compound B), estos trazadores se unen a las placas amiloides y permiten a los médicos e investigadores detectar la carga de amiloide en el cerebro; además puede usarse para evaluar la función cerebral y medir el metabolismo cerebral, lo que proporciona información sobre la actividad neuronal y la conectividad funcional en diferentes áreas del cerebro (Gálvez, 2016).

### ***5.2.3. Marcadores bioquímicos***

Los biomarcadores bioquímicos se basan en el análisis de moléculas o sustancias presentes en el cerebro o en líquidos corporales como el LCR o la sangre que se utilizan para medir y evaluar cambios patológicos o procesos biológicos específicos relacionados con la

enfermedad de Alzheimer, estos biomarcadores proporcionan información útil para el diagnóstico temprano, la progresión de la enfermedad y la evaluación de la eficacia de tratamientos, estos biomarcadores incluyen la determinación de proteínas como la proteína tau y la beta amiloide (Chrem Méndez et al., 2019).

Según Janeiro et al. (2021), postula que la utilidad de los biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer radica en su capacidad para proporcionar información objetiva y cuantificable sobre la presencia y evolución de la enfermedad, estos biomarcadores pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial, permitiendo distinguir la EA de otras formas de demencia; además, los biomarcadores pueden ayudar a identificar a las personas en las etapas tempranas de la enfermedad, incluso antes de que se manifiesten los síntomas clínicos, lo que facilita el inicio temprano de tratamientos y cuidados adecuados.

También tienen un papel importante en la investigación y el desarrollo de nuevos tratamientos, al utilizar los biomarcadores como medidas de resultado en ensayos clínicos, es posible evaluar la eficacia de nuevas terapias y medicamentos en la reducción de la carga de los biomarcadores y en la modulación de la progresión de la enfermedad (Janeiro et al., 2021). La presente revisión sistemática tiene como enfoque los marcadores bioquímicos que comprende a las variantes hiperfosforiladas de la proteína tau y las variantes del péptido beta amiloide en muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR).

### **5.3. Proteína tau como biomarcador en el diagnóstico precoz de Alzheimer**

#### ***5.3.1. Proteína tau***

Tau es una proteína que se encuentra en las neuronas y se clasifica como una proteína de unión a microtúbulos (MAP), lo que significa que se asocia con los microtúbulos, componentes esenciales del citoesqueleto celular, esta proteína contiene de 2 a 3 grupos fosfato por molécula y, en este estado de fosforilación, existe como una proteína soluble en el citoplasma (Iqbal et al., 2013).

El gen de la proteína tau humana está ubicado en el cromosoma 17, en la posición 17q21, este gen conocido como MAPT (Microtubule-Associated Protein Tau), codifica la proteína tau en el sistema nervioso central, el transcrito primario de la proteína tau es el ARN mensajero (ARNm) que se transcribe a partir del gen MAPT, este transcrito primario contiene 13 exones, que son segmentos de ADN que codifican diferentes partes de la proteína tau, de los 13 exones, ocho son constitutivos, lo que significa que siempre están presentes en el transcrito primario, estos exones constitutivos son los exones 1, 4, 5, 7, 9, 11, 12 y 13; por otro lado, los exones 2, 3 y 10 experimentan empalme

alternativo, lo que significa que en el proceso de maduración del ARNm, solo se selecciona y se incluye uno de estos exones en el producto final y esto da lugar a diferentes isoformas de tau en el sistema nervioso central (Arriagada & Álvarez Villalobos, 2022).

### ***5.3.2. Función biológica de la proteína tau***

Según Iqbal et al. (2013), sostiene que, en un cerebro sano, la tau interactúa con la tubulina, una proteína estructural de los microtúbulos, y favorece el ensamblaje y estabilización de estos filamentos, contribuyendo así a la función adecuada de las neuronas. Los microtúbulos están compuestos por la polimerización de dímeros de tubulina y proporcionan soporte estructural y vías de transporte intracelular en las neuronas, la tau se une a los microtúbulos y promueve su ensamblaje y estabilidad mediante la interacción con los dímeros de tubulina, esto es esencial para el mantenimiento de la arquitectura neuronal, la forma celular y la integridad de las proyecciones neurales, como las dendritas y los axones; además, los microtúbulos permiten el transporte bidireccional de moléculas y orgánulos a lo largo de las neuronas, lo que es esencial para la función neuronal normal (Vallés, 2022).

La proteína tau resulta en diferentes isoformas que se dan por la modificación postraduccional, como la fosforilación y la glicosilación, estas modificaciones pueden regular la afinidad de la tau por los microtúbulos y afectar su capacidad de estabilizarlos, la fosforilación de la proteína tau en particular regula su interacción con los microtúbulos y puede modular su función normal (Lacovich et al., 2017).

Aparte de su papel en la estabilización de los microtúbulos, se ha sugerido que la proteína tau también está involucrada en la regulación de la plasticidad sináptica y la transmisión neuronal, se ha demostrado que esta proteína puede interactuar con otras proteínas sinápticas y participar en la organización y mantenimiento de las sinapsis, así como en la modulación de la señalización intracelular en respuesta a estímulos sinápticos (Vallés, 2022).

### ***5.3.3. Alteraciones de la proteína tau en el Alzheimer***

En condiciones normales, la tau se encuentra predominantemente en el citoplasma neuronal, donde se asocia con los microtúbulos, sin embargo, en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer se producen alteraciones patológicas en la proteína tau que contribuyen significativamente a la patología de la enfermedad, estas alteraciones incluyen

la hiperfosforilación anormal de la tau, la formación de agregados insolubles y la acumulación intracelular de ovillos neurofibrilares (Sánchez et al., 2014).

Normalmente, la tau se encuentra altamente fosforilada en regiones específicas de su estructura, lo que permite su interacción con los microtúbulos y su función de estabilización (Sánchez et al., 2014). No obstante en la EA, experimenta una hiperfosforilación excesiva, aumentando su cantidad de grupos fosfato de tres a cuatro veces, esta forma anormalmente hiperfosforilada de tau se une a la tau normal en lugar de interactuar con la tubulina, lo que da lugar a la formación de oligómeros, y esta hiperfosforilación no solo afecta a la tau normal, sino que también causa que se una a otras proteínas asociadas a microtúbulos, como MAP1 y MAP2, interrumpiendo así la red de microtúbulos que estas proteínas normalmente promueven (Iqbal et al., 2013).

Las formas fosforiladas son variantes modificadas que han experimentado la adición de grupos fosfato en residuos específicos de serina o treonina, existen varias formas fosforiladas de la proteína tau (p-tau181, p-tau217, p-tau231, p-tau235, p-tau396, p-tau404) (Arriagada & Álvarez Villalobos, 2022).

También se somete a otras modificaciones postraduccionales, como la truncación y la glicosilación anormal, estas modificaciones pueden alterar la estructura y la función de la tau, promoviendo su agregación y contribuyendo a la formación de ovillos neurofibrilares, que son características distintivas de las lesiones cerebrales en el Alzheimer (Carvajal, 2016).

La acumulación de ovillos neurofibrilares en las neuronas afecta negativamente su función y supervivencia, estos ovillos se forman a partir de agregados insolubles de tau que se acumulan en el citoplasma neuronal y pueden interferir con las vías de señalización celular, el transporte axonal y la integridad sináptica, a medida que la enfermedad progresa, la acumulación de ovillos neurofibrilares se extiende a diferentes regiones cerebrales y se asocia con una mayor disfunción neuronal y una mayor pérdida de tejido cerebral (Muñoz, 2021).

## **5.4. Beta amiloide como biomarcador en el diagnóstico precoz de Alzheimer**

### ***5.4.1. Producción y metabolismo de beta amiloide en el cerebro***

Según (Estrada & Zomosa, 2017), la proteína beta amiloide es producida a través del procesamiento proteolítico de la proteína precursora de amiloide (APP) en el cerebro, la APP es una proteína transmembrana que se encuentra de manera amplia en las neuronas y en otras

células del sistema nervioso central, la proteólisis de la APP involucra la acción de enzimas específicas, como la beta secretasa y la gamma secretasa, que clivan la APP en fragmentos más pequeños, el procesamiento de la APP puede seguir dos vías diferentes. En la vía no amiloidogénica, la APP es clivada por la beta secretasa en el dominio extracelular de la proteína, lo que produce fragmentos solubles y no tóxicos, por otro lado, en la vía amiloidogénica, la APP es clivada por la beta-secretasa, generando un fragmento soluble denominado beta amiloide soluble (sA $\beta$ ) y un fragmento de membrana llamado C99, posteriormente el fragmento C99 es procesado por la gamma-secretasa, lo que da lugar a la liberación de la beta amiloide. Por lo tanto, resulta en la formación de diferentes variantes que van entre los 37 y 43 aminoácidos, de las cuales la forma más abundante es la variante A $\beta$ 40 que contiene 40 aminoácidos y en menor medida A $\beta$ 42 conformada por 42 aminoácidos, el proceso de clivaje es esencial para la generación de los fragmentos de beta amiloide, el equilibrio entre los procesos de producción y eliminación de la beta amiloide es crucial para mantener niveles normales en el cerebro (Estrada & Zomosa, 2017).

#### ***5.4.2. Función biológica de la Beta amiloide***

El péptido beta amiloide es esencial en los seres vivos, debido a que varios estudios han demostrado que desempeña algunas funciones fisiológicas importantes en el cerebro, interviene en las funciones cognitivas como la memoria y el aprendizaje, puede influir en la comunicación entre neuronas en las sinapsis, afectando la función sináptica, en la angiogénesis, es decir está involucrada en la formación de nuevos vasos sanguíneos en el cerebro, también se ha sugerido que la beta amiloide tiene un papel en la defensa contra infecciones cerebrales, implicada en mecanismos de protección contra el desarrollo de tumores cerebrales, desempeña un papel en respuesta a lesiones cerebrales, así mismo en la recuperación neuronal y también está relacionada en la formación de nuevas neuronas (Cai et al., 2022).

#### ***5.4.3. Alteraciones de beta amiloide en el Alzheimer***

La beta amiloide juega un papel central en la patología de esta enfermedad neurodegenerativa, la acumulación excesiva de beta amiloide en forma de placas amiloides es una característica distintiva de la enfermedad de Alzheimer y se cree que desempeña un rol crucial en su desarrollo y progresión (Estrada & Zomosa, 2017).

En la EA, se producen alteraciones en el procesamiento y acumulación de la beta amiloide, lo que contribuye a la patogénesis de la enfermedad, existe un aumento en la producción de beta amiloide, estas alteraciones incluyen:

**Aumento de la producción de beta amiloide:** se ha observado que hay un desequilibrio en el procesamiento de la proteína precursora de amiloide (APP), que resulta en un aumento en la producción de beta amiloide, normalmente la APP es clivada por enzimas llamadas secretasas de forma controlada, generando péptidos de amiloide de longitud variable; sin embargo, en el Alzheimer, se produce un aumento en la producción de la forma más tóxica y agregable de beta amiloide, especialmente el péptido beta amiloide de 42 aminoácidos (A $\beta$ 42) (Estrada & Zomosa, 2017).

**Disminución de la eliminación de beta amiloide:** En condiciones normales, el sistema de eliminación y aclaramiento de beta amiloide en el cerebro es eficiente, uno de los principales mecanismos de eliminación del beta amiloide es su degradación por enzimas, como la enzima neprilisina y la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), estas enzimas son capaces de descomponer y eliminar el beta amiloide, manteniendo así niveles equilibrados en el cerebro, sin embargo, en el Alzheimer, este sistema se ve comprometido, lo que resulta en una acumulación progresiva de beta amiloide (Carrasco, 2014).

**Formación de placas amiloides:** La acumulación de beta amiloide da lugar a la formación de estructuras anormales conocidas como placas amiloides, estas placas consisten en agregados de beta amiloide que se depositan en el espacio extracelular del cerebro, las placas amiloides son tóxicas para las células nerviosas, contribuyen a la muerte neuronal, la inflamación cerebral y la disrupción de las comunicaciones neuronales; además, las placas amiloides pueden actuar como semillas de agregación, promoviendo la formación de ovillos neurofibrilares de tau (Folch et al., 2018).

**Proceso de agregación de beta amiloide:** La proteína beta amiloide (A $\beta$ ) es una proteína que está presente en el cerebro, en su forma normal, la A $\beta$  adopta una estructura  $\alpha$ -hélice o "bobina aleatoria", que es estable y no presenta problemas, sin embargo, en ciertas condiciones, la A $\beta$  puede plegarse de manera incorrecta en estructuras llamadas " $\beta$ -pliegues", que tienen una forma de lámina beta plegada, estas estructuras plegadas incorrectamente son más propensas a agregarse y formar oligómeros tóxicos y fibrillas amiloides insolubles, este proceso de plegamiento incorrecto ocurre debido a la disposición específica de ciertos aminoácidos en las

posiciones 16-23 y 28-35 de la proteína, ya que estas regiones se pliegan y forman una estructura de lámina beta plegada, que es inestable y propicia a la agregación. Una vez que se forma esta estructura de lámina beta plegada, actúa como un núcleo o semilla para la agregación de otras moléculas de A $\beta$ . A través de un proceso llamado nucleación, esta estructura favorece la adopción de la misma conformación plegada por otras moléculas de A $\beta$  cercanas, lo que conduce a la formación de dímeros, oligómeros y finalmente fibrillas maduras, estas fibrillas maduras son las responsables de formar las placas amiloides características asociadas con la enfermedad de Alzheimer (Estrada & Zomosa, 2017).

## 6. Metodología

### 6.1. Diseño de estudio

Revisión sistemática de la literatura.

### 6.2. Criterios de elegibilidad

Para el desarrollo de la siguiente investigación sistemática se tomaron en cuenta las normas del sistema Cochrane (Higgins et al., 2020) Por ello los criterios de elegibilidad se realizaron usando el formato PICO (P. Population, I. Intervention C. Comparison O. Outcome) logrando realizar la pregunta de investigación, quedando de la siguiente forma

**Población:** Personas en riesgo de desarrollar Alzheimer

**Intervención:** Medición de proteína tau y beta amiloide como biomarcadores para el diagnóstico precoz de Alzheimer

**Comparación:** No aplica

**Resultados:** Evaluar si los niveles de proteína tau y beta amiloide sirven como biomarcadores clínicos para el diagnóstico precoz de Alzheimer

**Pregunta de investigación:** ¿Es útil determinar los niveles de proteína tau y beta amiloide para el diagnóstico precoz de Alzheimer?

### 6.3. Criterios de inclusión

-Artículos o estudios que aborden temas como: Alzheimer, Biomarcadores, Diagnóstico precoz

-Se tomaron en cuenta estudios, artículos o revisiones publicados en idioma inglés

-Artículos publicados desde el año 2020 al 2024

-Artículos publicados en revistas o páginas científicas

-Documentos de libre acceso

-Artículos con texto completo

### 6.4. Criterios de exclusión:

-Artículos que no guardan relación con el tema de investigación

-Artículos de texto incompleto

-Literatura gris

### 6.5.Fuentes de información

Para la elaboración de esta revisión se tomaron en cuenta bases de datos como: PubMed y Scopus. La búsqueda se realizó tomando en cuenta solo los artículos publicados desde el año 2020 al 2024, excluyendo los de literatura gris.

### 6.6.Estrategias de búsqueda y selección de estudio

Para la búsqueda de información y posteriormente la ejecución de la revisión se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos científicos relevantes sobre la proteína tau y beta amiloide como biomarcadores para el diagnóstico precoz de Alzheimer usando herramientas como PRISMA (Page et al., 2021). Para la búsqueda de información se hizo una estrategia de búsqueda con las combinaciones de los términos MeSH (Medical Subject Headings) “**Amyloid beta-Peptides**” “**Tau Proteins**”, “**Cerebrospinal Fluid**”, “**sensitivity**”, “**sensitivity and specificity**”, “**early diagnosis**” “**CSF**”, mismos que se los agrupó con operadores booleanos como **AND** y **OR** para facilitar la revisión y el análisis de los estudios seleccionados, adicionalmente se usaron los términos de búsqueda como: phosphorylated tau, Alzheimer biomarker, Alzheimer Disease/early diagnosis , biomarker for Alzheimer, accuracy, early detection

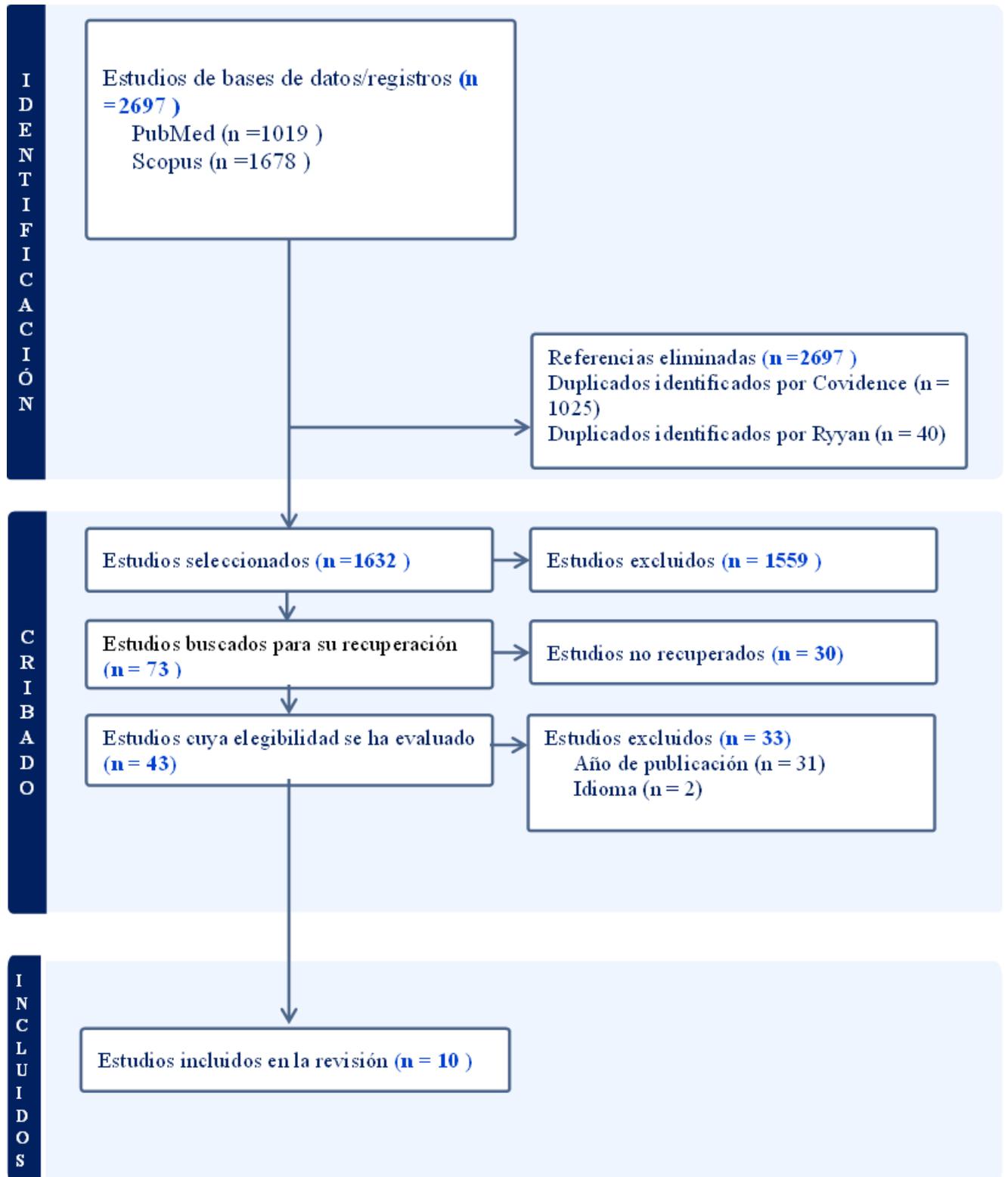
Las combinaciones de búsqueda fueron las siguientes:

- ((Tau Proteins) [MeSH Terms]) AND (Phosphorylated Tau) AND (Alzheimer Disease/early diagnosis) AND (Cerebrospinal Fluid) [MeSH Terms])
- ((Amyloid beta-Peptides) [MeSH Terms]) AND (Alzheimer Disease/early diagnosis) AND (Cerebrospinal Fluid) [MeSH Terms])
- ((Alzheimer biomarker) OR (biomarker for Alzheimer's) AND (**sensitivity**)[MeSH Terms]) OR (**sensitivity and specificity**) OR (accuracy) AND (**early diagnosis**)[MeSH Terms]) OR (early detection) AND (tau protein and beta-Peptides) AND (cerebrospinal fluid)[MeSH Terms]) OR (**CSF**)[MeSH Terms])

Para esta revisión sistemática se realizó la búsqueda de información seleccionando documentos publicados en inglés en los últimos 5 años

Se obtuvieron un total de 2697 estudios mediante la búsqueda en bases de datos electrónicas (PubMed= 1019, Scopus= 1678). Se llevó a cabo un proceso de cribado inicial utilizando las herramientas Covidence (García, 2021), para la eliminación de duplicados y Rayyan (Medino, 2022), para verificar que no hubiera quedado ningún duplicado, además de realizar las demás etapas de cribado. Después de depurar y eliminar los duplicados, se determinaron 1632 estudios. Posteriormente, se recuperó un total de 73 artículos relevantes que fueron seleccionados de acuerdo con el título y/o resumen; después, se obtuvo un total de 43 estudios a texto completo que se analizaron para la elegibilidad. Después de examinar los artículos completos, 33 se excluyeron por no cumplir los criterios de inclusión; finalmente, los artículos restantes (n = 10) fueron seleccionados para esta revisión. A continuación, la **Figura 1** sintetiza el proceso de búsqueda y selección de información realizada.

Figura 1. Proceso de búsqueda y selección de los estudios



## **6.7. Proceso de recopilación y extracción de datos**

Con el listado final de los artículos seleccionados, se procedió a extraer la información más relevante, elaborando una tabla de extracción de datos **Anexo 1**, en donde se registraron las características principales de cada artículo, como: título, autor, año de publicación, población, tipo de estudio, objetivos, DOI, esto permitió recopilar la información sistematizada para su análisis posterior.

De los diez artículos seleccionados para la siguiente revisión, cinco estudios son de América del Norte (Estados Unidos), tres de Europa, uno de Corea y uno de América Latina, Cuatro de ellos son estudios analíticos, tres son estudios observacionales de casos y controles, dos estudios de cohortes y uno de casos y controles, el idioma de publicación de todos los artículos es el inglés. El tamaño de la muestra de los estudios incluidos varió entre un mínimo de 30 participantes en varios estudios y un máximo de 381 participantes en un estudio realizado por Cohen et al. (2020).

En términos de objetivos, la mayoría de los estudios se centraron en la evaluación y comparación de biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo (LCR) para el diagnóstico y la monitorización de la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Exactamente, seis estudios evaluaron diferentes tipos de tau fosforilada y beta-amiloide en el LCR, mientras que cuatro estudios compararon estos biomarcadores con la relación que guardan en el diagnóstico con imágenes PET y otras técnicas de neuroimagen. De manera general a población más estudiada incluyó individuos cognitivamente normales, aquellos con deterioro cognitivo subjetivo (SCD), deterioro cognitivo leve (MCI) y pacientes con enfermedad de Alzheimer probable (AD).

## **6.8. Lista de Datos**

Las variables seleccionadas en cada uno de los estudios para responder a los objetivos planteados fueron:

## **6.9. Evaluación de la calidad**

### ***6.9.1. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios***

Se realizó una evaluación exhaustiva de la calidad de los estudios incluidos en este análisis mediante la herramienta JBI/STROBE para estudios de casos y controles, analíticos y de cohorte Joanna Briggs Institute (2020). Esta es una organización internacional

especializada en la metodología de la investigación y la síntesis de evidencia para la práctica clínica que en este caso se utilizó su herramienta de evaluación de la calidad de los estudios, la cual se detalla en el **Anexo 2**. En total, se evaluaron 11 estudios para determinar su calidad metodológica. De estos, 8 estudios fueron calificados como de calidad moderada/alta, lo que indica un rigor metodológico adecuado y una fiabilidad en sus resultados, por otro lado 2 de ellos presentaron un riesgo de sesgo moderado, lo cual sigue siendo indicativo de una buena calidad metodológica, por tanto los estudios incluidos para el cumplimiento de resultados en esta revisión tienen una buena calidad metodológica para poder garantizar la integridad y validez de los hallazgos obtenidos en la misma.

### ***6.9.2. Evaluación de riesgo de sesgo de la revisión sistemática***

La presente revisión sistemática fue rigurosamente evaluada en cuanto a su calidad y la presencia de sesgos **Anexo 3**. En general se observó un bajo sesgo en la realización de esta revisión, lo cual indica que se siguieron de manera adecuada las pautas establecidas en la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses) (Page et al., 2021). La declaración PRISMA tiene como objetivo facilitar el informe transparente de las revisiones sistemáticas y comprende una lista de verificación de 27 elementos que aborda las secciones de introducción, métodos, resultados y discusión (PRISMA, 2020). Posterior a la evaluación, se contabilizaron los “Si” de la lista de verificación, obteniendo un porcentaje que permitió asignar a la revisión sistemática un nivel de sesgo:  $\geq 70\%$  sesgo bajo, 50-69% sesgo moderado y  $< 50\%$  sesgo alto. Estas directrices son reconocidas internacionalmente y se consideran estándares de excelencia en la ejecución de revisiones sistemáticas. La correcta aplicación de estas pautas asegura la transparencia, reproducibilidad y objetividad de los resultados obtenidos. Por lo tanto, la realización de esta revisión sistemática se llevó a cabo de manera adecuada y confiable, garantizando la validez y robustez de los hallazgos presentados

### **6.10. Síntesis de resultados**

La selección de los artículos se presentó en tablas de acuerdo con las variables estudiadas e identificadas durante la revisión sistemática

## 7. Resultados

Uno de los objetivos principales de la elaboración de la presente revisión sistemática es poder evidenciar, cual es la isoforma de la proteína tau con mayor utilidad para el diagnóstico precoz de Alzheimer, para ello se han tomado algunos estudios donde analizan los biomarcadores en la EA, entre ellos algunas isoformas de la proteína tau, los resultados de los estudios se detallan en la **Tabla 1**.

En un estudio realizado por Ashton N, et al. (2022) donde se evaluaron 3 isoformas de la proteína tau (p-tau181, p-tau217, p-tau231), el resultado del mismo distinguió a p-tau231 como la isoforma que mejor se asocia mejor con la captación del radiotrazador PET amiloide, ( $r = 0,81$ ,  $P < 0,001$ ), que indica la fuerza de la relación entre los biomarcadores en LCR y la retención de A $\beta$  en PET, seguidamente p-tau217 con ( $r = 0,79$ ,  $P < 0,001$ ), y por otro lado p-tau181 ( $r = 0,70$ ,  $P < 0,001$ ), destacando así a p-tau 231 como el marcador más asociado a la retención de PET amiloide. Por otro lado los valores de AUC en individuos cognitivamente normales (CN) que permiten identificar la capacidad discriminatoria entre los grupos, mostraron los siguientes valores para p-tau231 (AUC = 0,91) que fue superior a p-tau181 (AUC = 0,82) pero no muy diferente de p-tau217 (AUC = 0,90), lo que indica una alta precisión en la discriminación entre individuos con y sin acumulación de A $\beta$ .

Por otro lado en el estudio realizado por Barthelemy N, et al. (2022) donde analizaron varias isoformas de la proteína tau en muestras de LCR de individuos sanos con y sin acumulación de A $\beta$  y pacientes con EA en diferentes etapas, entre ellos la prodromal, encontraron que p-tau231 guarda una buena relación con la acumulación de placas amiloides y formación de ovillos neurofibrilares detectadas por un radiotrazador [18 F]A $\beta$  PET y [18 F]GTP1 SUVR respectivamente, en este estudio se evidencia una superioridad estadística de pT231, con valores de correlación ( $r$ ) en relación con [18 F]GTP1 SUVR en la Cohorte A de ( $r = 0.77$ ), en la Cohorte B de ( $r = 0.82$ ) y la correlación de pT217 con [18 F]A $\beta$  PET en la Cohorte A ( $r = 0.80$ ) y en la Cohorte B ( $r = 0.52$ ). Estos valores de correlación reflejan una conexión sólida y positiva entre pT231 y [18 F]GTP1 en ambas cohortes, y puesto que este trazador permite detectar acumulaciones de tau en etapas tempranas de la enfermedad cuando hay pequeños cambios patológicos, pero aún no hay síntomas clínicos, significa que la isoforma p-tau231 aumenta de igual manera, reflejándose como un buen biomarcador en etapas tempranas de la EA

Karkari T, et al. (2021) en su estudio evaluó a pacientes con EA, DCL relacionado con EA y no relacionado, en este solamente se evaluaron la isoforma p-tau217 y p-tau181,

El AUC que identifica individuos con disminución de  $A\beta$  42 /  $A\beta$  40, p-tau217 tiene un AUC de 97.1%, mientras que p-tau181 tiene una AUC de 94.8%. Esto muestra que ambos biomarcadores son altamente efectivos para identificar la presencia de depósito de amiloide en el cerebro, lo que es una característica temprana de la EA. Sin embargo, p-tau217 tiene un ligero aumento comparado con p-tau182 mostrando mayor precisión en la identificación de individuos con depósitos anormales de amiloide. Por otro lado, el AUC que distingue DCL-EA de DCL sin EA, p-tau217 tiene una AUC del 90.5%, mientras que p-tau181 tiene un AUC del 75.3%. Del mismo modo p-tau217 es significativamente mejor para diferenciar entre pacientes con DCL por EA y aquellos con DCL no EA, analizando dichos datos se puede deducir que p-tau217 resulta ser un mejor biomarcador comparado con p-tau181 para detectar cambios patológicos en las etapas tempranas de la EA.

Finalmente, un estudio que fue realizado por Calvet M, et al. (2020) donde se analizaron 3 isoformas (p-tau181, p-tau217, p-tau231) a participantes  $A\beta+$  y  $A\beta-$  encontraron que p-tau231 demostró una mayor capacidad para detectar la patología  $\beta$ -amiloide en individuos sin deterioro cognitivo con AUC más alta (0.809%) que las otras dos isoformas, p-tau181 (0.763%) y p-tau217 (0.794%). Dándole finalmente un mayor realce a la isoforma p-tau231 como el biomarcador más prometedor en el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer.

**Tabla 1.** Isoformas de la proteína tau más asociadas con el diagnóstico precoz de Alzheimer.

Referencia	Año	población de estudio	Isoforma de Tau	Resultado
Ashton N, et al.	2022	CS: 109 Positividad en PET de amiloide (Ab+): 23%. CA: 62 Positividad en PET de amiloide (Ab+): 66%. Subgrupos adicionales (DCL, ES, Non-EA, entre otros)	p-tau181 p-tau217 p-tau231	<b>P-tau y la retención global de [18F]AZD4694</b> P-tau231 ( <b>r = 0,81, P &lt; 0,001</b> ) p-tau217 (r = 0,79, P < 0,001) p-tau181 (r = 0,70, P < 0,001) <b>AUC en CN</b> p-tau231 ( <b>AUC = 0,91</b> ) a p-tau181 (AUC = 0,82) p-tau217 (AUC = 0,90)
Barthelemy N , et al.	2022	Cohorte A: CS con y sin acumulación de amiloide, pacientes EA en etapas prodromal, leve y moderada.  Cohorte B: Estaba compuesta por pacientes con EA en etapas prodromal y leve	p-tau111 p-tau153 p-tau175 p-tau181 p-tau199 p-tauS202 p-tau205 p-tau208 p-tau214 p-tau217 p-tau231	<b>Correlaciones entre pT231 y [18 F]GTP1 SUVR</b> Cohorte A: pT231: r = 0.77 Cohorte B: pT231: r = 0.82 <b>Correlación entre pT231 y [18 F]Aβ PET</b> Cohorte A:pT231: r= 0.80 Cohorte B: pT231: r = 0.52

Karkari T, et al.	2021	Pacientes con EA, DCL relacionado con EA, DCL no relacionado con EA.	p-tau217 p-tau181	<b>AUC para identificar individuos con disminución de A<math>\beta</math> 42 /A<math>\beta</math> 40:</b> p-tau217: 97.1% p-tau181: 94.8% <b>AUC para distinguir DCL-EA de DCL sin EA:</b> p-tau217: 90.5% p-tau181: 75.3%
Calvet M, et al.	2020	381 Participantes A $\beta$ - 250 participantes A $\beta$ + 131 participantes	p-tau181 p-tau217 p-tau231	<b>AUC para discriminar individuos A+ de A-</b> p-tau231: 0,809 p-tau181: 0,763 p-tau217: 0,794

---

**Nota.** CS: Cognitivamente sanos; DC: Deterioro cognitivo; CA: cognitivamente afectados; EA: Enfermedad de Alzheimer; DCL: Deterioro cognitivo leve; A $\beta$ : Beta amiloide

Otro de los objetivos de esta revisión sistemática es evaluar la relación entre las variantes de beta amiloide ( $A\beta$ ) y su capacidad para servir como biomarcadores en el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer, la reducción de los niveles de  $A\beta_{42}$ , así como la relación  $A\beta_{42}/40$  en LCR se considera que es un indicativo de que se está produciendo la acumulación de amiloide en el cerebro, uno de los principales cambios de la enfermedad, en la **tabla 2** se presenta un análisis detallado de los estudios seleccionados, para poder determinar la variante beta amiloide, se han tomado en cuenta diferentes métricas estadísticas

Wojdała A, et al. (2024) incluyó una población diversa: 35 pacientes con demencia por EA (EA-dem), 41 pacientes con deterioro cognitivo leve debido a EA (DCL-EA), 19 pacientes en etapas preclínicas de EA (pre-EA) y 39 controles sanos (CTRL). En este estudio se demuestra que la relación  $A\beta_{42}/40$  es de gran utilidad como biomarcador precoz, principalmente en LCR, se muestra una correlación de 0.93, entre este biomarcador y la EA, mientras que en plasma hubo una correlación de 0.47, lo que evidencia una correlación fuerte de  $A\beta_{42}/40$  en LCR.

En este estudio, se evalúan dos tipos de muestras: líquido cefalorraquídeo y plasma, se encontró que los niveles de  $A\beta_{42}/40$  en LCR son más bajos en personas con diferentes etapas de la EA en comparación con individuos sanos, aquí utilizaron la curva ROC para evaluar la capacidad de estos niveles para distinguir entre estos dos grupos, obteniendo un AUC de 0.992, lo que muestra que los niveles de  $A\beta_{42}/40$  tienen una buena precisión para identificar a los pacientes con EA.

Asimismo, un estudio realizado por Dage J, et al. (2023) donde se incluyó a 165 participantes del estudio LEADS, compuesto por controles sanos (CN), pacientes con EA de inicio temprano (EOAD) y pacientes con otras demencias no relacionadas con EA de inicio temprano (EOnonAD). Según los resultados obtenidos, se evidencia que la relación  $A\beta_{42}/40$  tiene una mejor capacidad discriminatoria para distinguir entre individuos CN y EOAD.

El valor p que determinaron en los tres grupos de diagnóstico fue menor a 0.001, lo que indica una alta significancia estadística. Esto sugiere que las diferencias observadas en los valores de  $A\beta_{42}/40$  entre las distintas categorías no se deben al azar. El estudio muestra una correlación entre  $A\beta_{42}/40$  y otros biomarcadores, destacando especialmente la correlación más alta con ptau-181, la cual presentó un valor de 0.811. Asimismo, se observó un tamaño del efecto de 3.3, el cual es considerablemente alto, indicando una diferencia significativa y

considerable en los valores de  $A\beta_{42}/40$  entre los diferentes grupos. Este valor cercano a 1, sugiere una fuerte correlación, lo que respalda la utilidad potencial de  $A\beta_{42}/40$  como un biomarcador para diferenciar entre las diferentes grupos diagnósticos evaluados.

Por otro lado, en el estudio de Moon S, et al. (2021) se analizó 139 participantes, incluyendo 29 controles sanos (CN), 58 con síntomas cognitivos subjetivos (SCS), 29 con deterioro cognitivo leve (DCL) y 23 con EA. Se evaluaron los niveles de  $A\beta_{42}$ ,  $A\beta_{40}$  y  $A\beta_{42}/40$ , así. Los valores de AUC para discriminar entre EA y sujetos CN, se reportaron para  $A\beta_{42}$  en el rango de 0,857 a 0,897, lo que indica una alta concordancia con los resultados de la PET de amiloide y una capacidad efectiva para diferenciar entre los grupos. Por otro lado no se proporcionan valores específicos de AUC para  $A\beta_{40}$ , la declaración de que "no mostró diferencias significativas entre los grupos" se basa en el hecho de que no se observaron cambios significativos en los niveles de  $A\beta_{40}$  entre CN, DCS, DCL y EA en el estudio, por otro lado el AUC de  $A\beta_{42}/40$  para discriminar entre EA y sujetos CN fue de 0,856 a 0,896, como se evidencia ambos biomarcadores tienen rangos de AUC muy similares y altos, lo que indica que ambos son buenos para discriminar entre EA y CN, sin embargo  $A\beta_{42}$  tiene un rango de AUC ligeramente superior, con un máximo de 0.897 comparado con el máximo de 0.896 de  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ . Como tal se considera que ambos biomarcadores son altamente efectivos y útiles para discriminar entre EA y CN, en comparación con  $A\beta_{40}$ .

En el estudio realizado por Jung N, et al. (2020), donde examinaron la relación entre biomarcadores del LCR y SUVRs de amiloide PET en 74 participantes (17 con DCL, 32 con EA y 25 con otras enfermedades neurodegenerativas), este análisis nos muestra la relación entre los niveles de  $A\beta$  en el líquido cefalorraquídeo y el cociente de valor de captación estándar global (SUVR) de PET amiloide, con una correlación entre estas dos variables de -0.600, indica una correlación negativa moderada a fuerte, lo que significa que a medida que aumentan los valores de Global SUVR, los niveles de  $A\beta_{42}$  en LCR tienden a disminuir, de igual manera un valor  $p < 0.001$ , sugiriendo que es muy poco probable que esta relación se deba al azar. Así mismo nos brinda el AUC de la capacidad de  $A\beta_{42}$  para distinguir entre personas cognitivamente normales y con EA, Un valor de 0.893 indica que el biomarcador  $A\beta_{42}$  tiene una capacidad muy buena para discriminar entre dichos grupos. En otras palabras, el test es altamente efectivo para distinguir entre las dos poblaciones.

En base a todos estos hallazgos, se puede determinar que la relación de  $A\beta_{42}/40$  en LCR se destaca como el mejor biomarcador debido a su alta correlación con las etapas tempranas de

la enfermedad, además de su excelente capacidad discriminadora, es decir, su AUC cercana a 1 y su consistencia en múltiples estudios. A $\beta$ 42 también se posiciona como un buen biomarcador; sin embargo, la relación A $\beta$ 42/40 proporciona una discriminación ligeramente mejor y más consistente en diferentes estudios y poblaciones.

**Tabla 2.** Relación entre la variante beta amiloide con el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer

Nr o	Referencia	Año	Población de estudio	Variante A $\beta$	Resultado
1	Wojdała A, et al.	2024	EA-dem: 35 pacientes DCL-EA: 41 pacientes pre-EA: 19 pacientes CTRL: 39	A $\beta$ 42/40	<b>Rho de spearman:</b> 0,93 <b>Pre-EA vs CTRL:</b> $p \leq 0,0001$ DCL-EA vs CTRL: $p \leq 0,0001$ <b>EA-dem vs CTRL:</b> $p \leq 0,0001$ <b>AUC de CTRL y continuo de EA:</b> 0,992
2	Dage J, et al.	2023	165 participantes del estudio LEADS (CN, EOAD y EOnonAD)	A $\beta$ 42/40	<b>Valor p:</b> $< 0,001$ <b>rho de Spearman:</b> 0.811 <b>Tamaño del efecto:</b> 3.3
3	Moon S, et al.	2021	139 participantes (29 CN, 58 DCS, 29 DCL y 23 EA)	A $\beta$ 42 A $\beta$ 40 A $\beta$ 42/40	AUC para discriminar entre EA y CN <b>A<math>\beta</math>42:</b> (0,857 - 0,897) <b>A<math>\beta</math>42/A<math>\beta</math>40:</b> (0,856–0,896)
4	Jung N, et al.	2020	74 participantes (17 DCL, 32 EA, 25 EOnonAD)	A $\beta$ 42	<b>rho de spearman:</b> -0.600 <b>Valor p:</b> $< 0.001$ <b>AUC entre EA y CN:</b> 0.893

Fuente: Autoría propia

*Nota.* CN: Cognitivamente normales; EA: Enfermedad de Alzheimer; DCL: Deterioro cognitivo leve; A $\beta$ : Beta amiloide; CTRL: Grupo control; EOAD: Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano; EOnonAD: Enfermedades neurodegenerativas de inicio temprano que no son Alzheimer; DCS: Deterioro cognitivo subjetivo

Para poder dar contestación al tercer objetivo de esta revisión donde se pretende identificar el biomarcador más sensible para el diagnóstico precoz de Alzheimer comparando la proteína tau y la beta amiloide, se han analizado diversos estudios que evalúan estos biomarcadores en diferentes poblaciones, lo cual se muestra en la **Tabla 3**.

En la presente revisión se encontró que algunos de los estudios incluidos describen la sensibilidad de los biomarcadores tau y beta amiloide en términos cualitativos, sin proporcionar valores cuantitativos específicos. Sin embargo, existen dos estudios que si proporcionan dichos datos, uno en específico es el de Jung N, et al. (2020), y el otro es el de Moon S, et al. (2021), por ello se ha procedido a sacar la media de dichas sensibilidades, obteniendo los siguientes resultados: T-tau 80.67%, P-tau 76,64% y A $\beta$  84,88%

Utilizando estos valores como referencia, podemos inferir que cuando otros estudios mencionan que un biomarcador tiene una "buena sensibilidad," es razonable suponer que se refieren a sensibilidades que van desde 84,88% en adelante, esta inferencia nos va a permitir establecer una base comparativa para poder evaluar la sensibilidad.

De la misma manera, al revisar el estudio de Hosseini A, et al. (2022) se puede apreciar que mencionan que A $\beta$  42 en el LCR es más sensibles que t-tau y p-tau para diferenciar el DCL de la EA y de otras formas de demencia, así mismo el estudio de Quispyalaya M, et al. (2022) postula que A $\beta$ 42 es el biomarcador más sensible al discriminar entre EA y no EA, aquí también se incluye un estudio realizado por Dage J, et al. (2023) donde mencionan que A $\beta$  y T-tau demuestran ser más sensibles, en comparación con p-tau al diferenciar CN de EOAD, esto concuerda directamente con la media de sensibilidad obtenida de cada biomarcador, donde se evidencia que es A $\beta$  quien tiene mayor porcentaje de sensibilidad (84,88%), seguido de T-tau y P-tau (80.67%) (76,64%) respectivamente.

Al comparar los biomarcadores tau y beta amiloide, A $\beta$  se muestra como el biomarcador más sensible para el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer, esto puede deberse a que uno de los principales cambios neuropatológicos de la EA son los depósitos de A $\beta$  que posteriormente van desencadenando la acumulación de tau y sus ovillos neurofibrilares.

**Tabla 3.** Biomarcador de mayor sensibilidad en el diagnóstico precoz de Alzheimer

Referencia	Año	población de estudio	Biomarcador evaluado	Resultado
Dage J, et al.	2023	165 participantes del estudio LEADS (CN, EOAD y EOnonAD)	A $\beta$ 40 A $\beta$ 42 Tau total pTau181	A $\beta$ 42 y T-tau demuestran ser más sensibles, en comparación con p-tau181 y A $\beta$ 40 al diferenciar CN de EOAD
Quispyalaya M , et al.	2022	136 pacientes EA (52) No EA (84)	A $\beta$ 42 P-tau18 Tau total,	A $\beta$ 42 es el biomarcador más sensible al discriminar entre EA y no EA
Moon S, et al.	2021	139 participantes (29 CN, 58 DCS, 29 DCL y 23 EA)	A $\beta$ 42 Tau total p-tau181	Luminex: AB42: 91,3%, T-tau: 69,6%, P-tau: 78,3% INOTEST: AB42: 87%, T-tau: 86,4%, P-tau: 57,1% Lumipulse: AB42:76,2%, T-tau: 85,7%, P-tau: 95,2%
Jung N, et al.	2020	74 sujetos (17 DCL, 32 EA, 25 EOnonAD)	A $\beta$ 42 T-tau p-tau181	T-tau 81% P-tau 76% A $\beta$ 42 85%
Hosseini A, et al.	2022	26 participantes (16 EA podrómica, 9 DCLs, 5 OA)	A $\beta$ 42 T-tau p-tau181	los niveles bajos de A $\beta$ 42 en el LCR parecen ser más sensibles que las medidas totales y p-tau para diferenciar el DCL de la EA de otras formas de demencia.

*Fuente: Autoría propia*

**Nota.** CN: Cognitivamente normales; EA: Enfermedad de Alzheimer; DCL: Deterioro cognitivo leve; A $\beta$ : Beta amiloide; CTRL: Grupo control; EOAD: Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano; EOnonAD: Enfermedades neurodegenerativas de inicio temprano que no son Alzheimer; DCS: Deterioro cognitivo subjetivo; DCLs: Deterioro Cognitivo Leve Sustancial

## 8. Discusión

La proteína tau en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer presenta alteraciones en su metabolismo, lo que implica precisamente su importancia para comprender y diagnosticar de forma precoz esta enfermedad. Pero es importante, por su naturaleza, comprender las isoformas y determinar la más significativa para el desarrollo de la EA. De esta manera, en primera instancia, este estudio permitió evidenciar según la literatura científica que existen tres isoformas en especial que son las más investigadas en todos los estudios incluidos, se trata de: p-tau181, p-tau217, p-tau231.

Al analizar los estudios desarrollados por diferentes autores, todos coincidieron que la isoforma p-tau231 se asocia de mejor forma para el diagnóstico precoz de Alzheimer. Pues, por un lado, Ashton et al (2022) evaluaron las tres principales isoformas, y determinó que la p-tau231 se asocia de mejor forma con la captación del radiotrazador PET amiloide, por lo tanto, quiere decir que tiene una relación más estrecha con la presencia de beta amiloide en el cerebro, lo cual de hecho es uno de los principales cambios patológicos en la EA.

A ello se suman Barthelemy et al (2022) quienes analizaron varias isoformas de la proteína en muestras de LCR de individuos sanos con y sin acumulación de beta amiloide y pacientes con EA en diferentes etapas, entre ellos la prodromal, y encontraron que p-tau231 guarda una mejor relación con la acumulación de placas amiloides detectadas por la PET. Y Calvet et al (2020) también analizaron 3 isoformas: p-tau181, p-tau217, p-tau231 a participantes con  $A\beta^+$  y  $A\beta^-$  encontrando que p-tau231 demostró una mayor capacidad para detectar la patología  $\beta^-$  amiloide en individuos sin deterioro cognitivo y un AUC más alta que las otras dos isoformas.

Al analizar estos datos, se puede afirmar que los resultados coinciden con los hallazgos del estudio realizado por Jarek et al. (2024). Este, junto con otros trabajos de investigación, ha demostrado que p-tau231 tiene una precisión excepcionalmente alta en la etapa inicial o precoz de la EA. De hecho, los niveles de p-tau231 aumentaron en individuos A+T+ en comparación con A- T-, lo que confirma su especificidad para la patología de la EA. Los niveles de P-tau231 aumentaron en la EA, medidos en LCR, plasma y suero, y el aumento de sus niveles osciló entre 2 veces en plasma/suero y hasta 5 veces en LCR.

Así mismo, Nabizadeh et al (2022) señala y argumenta que los niveles de p-tau231 en el líquido cefalorraquídeo son más altos en pacientes con enfermedad de Alzheimer en comparación con aquellos con deterioro cognitivo leve, de manera que, esta isoforma puede

diferenciar de forma confiable a los pacientes con EA de aquellos con DCL y CN, de manera precoz. Por lo tanto, p-tau231 tiene que ser agregado a la lista de biomarcadores realmente potenciales para diagnosticar EA e incluso DCL.

Por otro lado, otro resultado importante que denotó este estudio es la relación entre las variantes de beta amiloide ( $A\beta$ ) y su capacidad para servir como biomarcador en las etapas iniciales de la enfermedad de Alzheimer. Donde principalmente se evidenció que  $A\beta_{42/40}$  es un buen indicador temprano de cambios patológicos asociados con EA, tal como lo describió Wojdała et al (2024). Además, Dage J, et al. (2023) también realizó un estudio donde incluyó 165 participantes del estudio LEADS, compuesto por controles sanos (CN), pacientes con EA de inicio temprano (EOAD) y pacientes con otras demencias no relacionadas con EA de inicio temprano (EOnonAD), donde los resultados indicaron que la variante  $A\beta_{42/40}$  fue capaz de diferenciar entre EOAD y CN, lo que sugiere que es un biomarcador útil para distinguir EA de otras formas de demencia de inicio temprano, apoyando su utilidad en el diagnóstico diferencial y en la identificación precoz de EA.

En el estudio de Moon et al (2021) se realizó un estudio que analizó 139 participantes, incluyendo 29 controles sanos (CN), 58 con síntomas cognitivos subjetivos (SCS), 29 con deterioro cognitivo leve (DCL) y 23 con EA, se evaluaron los niveles de  $A\beta_{42}$  y  $A\beta_{40}$ , así como su relación  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ . Los resultados mostraron que los niveles de  $A\beta_{42/40}$  y  $A\beta_{42}$  fueron significativamente más bajos en pacientes con DCL y EA en comparación con el grupo CN, mientras que no hubo diferencias significativas en los niveles de  $A\beta_{40}$  entre los diferentes grupos. Estos hallazgos indican que la disminución de  $A\beta_{42/40}$  y  $A\beta_{42}$  son un marcador sensible para detectar cambios patológicos asociados con EA, incluso en etapas tempranas o preclínicas, si se tiene que definir a una sola variante de beta amiloide como potencial biomarcador, esta sería la  $A\beta_{42/40}$ , ya que cuando existe una notable disminución de los niveles de esta proteína, significa que se está dando la acumulación de placas beta-amiloides lo cual no permite que la Beta amiloide circule libremente, denotando así estos bajos niveles.

Ashton et al. (2022) coincide con este estudio, ya que su investigación concluyó que los cambios en  $A\beta_{42}$  y  $A\beta_{40}$  están presentes en la fase preclínica de la enfermedad, los cuales podrían ofrecer una ventaja significativa en el diagnóstico temprano.

Finalmente, otro de los resultados descritos en este estudio es de vital importancia, sobre todo porque sugiere el biomarcador más sensible para el diagnóstico precoz de Alzheimer comparando la proteína tau y la beta amiloide, donde se identificó que  $A\beta$  tiene una mejor

capacidad de discriminación y correlación con la retención de amiloide en el cerebro medida por PET, lo cual es crucial para el diagnóstico precoz. Aunque T-Tau y P- Tau están elevados en pacientes con EA, su especificidad y capacidad de discriminación no son tan robustas como las de A $\beta$ . Por lo tanto, A $\beta$  es el biomarcador de mayor sensibilidad para el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer, denotando una importancia de la beta amiloide sobre la proteína tau.

Téllez et al. (2021) argumenta que la base de la superioridad de la beta amiloide radica en su patogenicidad, los monómeros mal plegados de A $\beta$  conducen a una deficiencia del monómero fisiológico de A $\beta$ . La homeostasis en la concentración del monómero esencial para la actividad sináptica. La  $\beta$ -secretasa, mediante un mecanismo de retroalimentación positiva compensa, el decremento en la concentración del monómero, incrementando la producción del monómero de A $\beta$  y la tasa de mal plegamiento. Por ende, incrementa la concentración de la forma fisiológica del monómero A $\beta$  y también de su forma mal plegada, es así como comienza un ciclo vicioso en donde el mecanismo de compensación empeora la patogenicidad volviéndola mucho más evidente en las etapas tempranas.

Con estos criterios, se vuelve imperante continuar con el desarrollo de estudios relacionados al diagnóstico precoz del Alzheimer, sin embargo, los grandes avances que se ha tenido manifiestan la importancia de la proteína Tau y Beta amiloide como biomarcadores específicos en el diagnóstico de esta enfermedad.

### **Limitaciones:**

Número limitado de estudios: Solo se incluyeron diez estudios en la revisión. Se considera que este número es relativamente bajo, lo que limita la capacidad de realizar un análisis más exhaustivo y generalizable de estos biomarcadores, la falta de estudios que comparen de manera conjunta la proteína tau y el A $\beta$  restringe dichas conclusiones, a esto se suma la falta de estudios actuales en los últimos 5 años.

Falta de estudios específicos sobre beta amiloide: De los estudios incluidos, solo tres se enfocaron exclusivamente en las variantes de beta amiloide, esta limitación afecta la posibilidad de extraer conclusiones sólidas sobre la eficacia del A $\beta$  en comparación con la proteína tau cuando se evalúan por separado.

Insuficiencia de datos numéricos sobre sensibilidad: Para evaluar la sensibilidad de los biomarcadores, se usaron cinco estudios. Sin embargo, solo dos de estos proporcionaron datos numéricos concretos. Los otros tres estudios presentaron conclusiones de manera cualitativa.

mencionando que el beta amiloide podría ser más sensible en comparación con tau, sin ofrecer cifras exactas. Esta falta de datos cuantitativos dificultó la realización de un análisis más completo. La sensibilidad se determinó basándonos en la media de los dos estudios con datos numéricos, lo cual puede no reflejar con precisión la sensibilidad real de los biomarcadores.

Estas limitaciones resaltan la necesidad de realizar más investigaciones que comparen de manera conjunta la proteína tau y beta amiloide, así como estudios adicionales que se centren exclusivamente en el beta amiloide. Además, es crucial que futuros estudios proporcionen datos numéricos actualizados y detallados sobre la sensibilidad y otros parámetros clave para mejorar la precisión y la confiabilidad de los resultados en futuras revisiones sistemáticas.

## 9. Conclusiones

La isoforma p-tau231 de la proteína tau es el biomarcador más prometedor para el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer, p-tau23, en los estudios incluidos se evidencia que tiene una fuerte correlación con la acumulación de amiloide y la presencia de ovillos neurofibrilares, tanto en individuos CN como en aquellos con EA en sus primeras etapas

La variante de beta amiloide A $\beta$ 42/40 muestra una notable capacidad para servir como un biomarcador preciso en el diagnóstico temprano de la EA, presenta valores de AUC más altos en comparación con A $\beta$ 40 principalmente, lo que sugiere una mejor capacidad para discriminar entre controles sanos y las primeras etapas de la EA. Sin embargo, no hay que omitir que va de la mano con similares capacidades con la variante A $\beta$ 42.

La A $\beta$  es el biomarcador más sensible para el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer, con sensibilidades reportadas alrededor del 85%, superando a los biomarcadores tau (T-tau y P-tau). A $\beta$  demuestra una mejor capacidad de discriminación y correlación con la retención de amiloide en el cerebro, lo que lo posiciona como la herramienta más eficaz para el diagnóstico temprano de Alzheimer.

## 10. Recomendaciones

- Explorar bases de datos adicionales, incluso considerar ampliar el rango temporal de los estudios para acceder a una visión más global sobre los biomarcadores en el diagnóstico temprano de Alzheimer
- Implementar la realización de estudios longitudinales a gran escala para validar los hallazgos preliminares, esto debido a la necesidad de estudios que comparen diferentes isoformas de tau y beta amiloide utilizando métodos cuantitativos
- Integración de los biomarcadores p-tau231 y ab42 en las prácticas de diagnóstico precoz del Alzheimer
- Creación de protocolos estándar para la utilización de estos biomarcadores en el diagnóstico precoz, de manera segura y confiable.

## 11. Bibliografía

- Ashton, N. J., Ea, A., Benedet, L., Pascoal, T. A., Karikari, T. K., Lantero-Rodriguez, J., Brum, W. S., Mathotaarachchi, S., Therriault, J., Savard, M., Chamoun, M., Stoops, E., Francois, C., Vanmechelen, E., Gauthier, S., Zimmer, E. R., Zetterberg, H., Blennow, K., & Rosa-Neto, P. (2022). *Cerebrospinal fluid p-tau231 as an early indicator of emerging pathology in Alzheimer's disease*. <https://doi.org/10.1016/j>
- Arriagada, J., & Álvarez Villalobos, R. (2022). Proteína tau como biomarcador en Alzheimer preclínico. *ARS medica Revista de Ciencias Médicas*, 47(2), 56–67. <https://doi.org/10.11565/arsmed.v47i2.1892>
- Aranda, M., & Calabria, A. (2019). Social and economic impact of Alzheimer's disease. *Neurologia Argentina*, 11(1), 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2018.11.001>
- Barthélemy, N. R., Toth, B., Manser, P. T., Sanabria-Bohórquez, S., Teng, E., Keeley, M., Bateman, R. J., Weimer, R. M., & Wildsmith, K. R. (2022). Site-Specific Cerebrospinal Fluid Tau Hyperphosphorylation in Response to Alzheimer's Disease Brain Pathology: Not All Tau Phospho-Sites are Hyperphosphorylated. *Journal of Alzheimer's Disease*, 85(1), 415–429. <https://doi.org/10.3233/jad-210677>
- Carrasco, M. (2014). Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer: definición, significación diagnóstica y utilidad clínica. *Viguera Editores*.
- Carvajal, C. (2016). *Revisión bibliográfica biología molecular de la enfermedad de alzheimer*. 33(2).
- Chrem Méndez, P., Surace, E., Bérghamo, Y., Calandri, I., Vázquez, S., Sevlever, G., & Allegri, R. F. (2019). *Biomarkers for alzheimer's disease. Where we stand and where we are headed*.
- Dage, J. L., Eloyan, A., Thangarajah, M., Hammers, D. B., Fagan, A. M., Gray, J. D., Schindler, S. E., Snoddy, C., Nudelman, K. N. H., Faber, K. M., Foroud, T., Aisen, P., Griffin, P., Grinberg, L. T., Iaccarino, L., Kirby, K., Kramer, J., Koeppe, R., Kukull, W. A., & Apostolova, L. G. (2023). Cerebrospinal fluid biomarkers in the Longitudinal Early-onset Alzheimer's Disease Study. *Alzheimer's and Dementia*, 19(S9), S115–S125. <https://doi.org/10.1002/alz.13399>
- Estrada, A., & Zomosa, viviana. (2017). *Papel de la agregación del péptido beta amiloide en la enfermedad de alzheimer*.

- Gálvez, M. (2016). *Neuroimágenes en demencias* (Issue 1). DR.
- García, M. (2021). Introducción a las Revisiones Sistemáticas - AlterBiblio. 1–5.  
<https://alterbiblio.com/introduccion-a-las-revisiones-sistematicas/>
- Gómez-Virgilio, L., Reyes-Gutiérrez, G. S., Silva-Lucero, M. del C., López-Toledo, G., & Cárdenas-Aguayo, M. del C. (2022). Etiology, risk factors, treatments and current status of Alzheimer's disease in Mexico. *Gaceta Medica de Mexico*, 158(4), 244–251.  
<https://doi.org/10.24875/GMM.22000023>
- Julian PT Higgins y Sally Green. (2020). Strategies to improve the implementation of healthy eating, physical activity and obesity prevention policies, practices or programmes within childcare services. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(2), 1–639.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011779.pub3>
- Hosseini, A. A., Brown, T., Mannino, L., Gran, B., Junaid, K., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2022). Clinical Utility of Cerebrospinal Fluid A $\beta$ 42 and Tau Measures in Diagnosing Mild Cognitive Impairment in Early Onset Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 87(2), 771–780. <https://doi.org/10.3233/JAD-215650>
- Iqbal, K., Gong, C.-X., & Liu, F. (2013). Hyperphosphorylation-Induced Tau Oligomers. *Frontiers in Neurology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00112>
- Jarek, D. J., Mizerka, H., Nuzkiewicz, J., & Szewczyk-Golec, K. (2024). Evaluating p-tau217 and p-tau231 as Biomarkers for Early Diagnosis and Differentiation of Alzheimer's Disease: A Narrative Review. In *Biomedicines* (Vol. 12, Issue 4). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).  
<https://doi.org/10.3390/biomedicines12040786>
- Jung, N. Y., Kim, E. S., Kim, H. S., Jeon, S., Lee, M. J., Pak, K., Lee, J. H., Lee, Y. M., Lee, K., Shin, J. H., Ko, J. K., Lee, J. M., Yoon, J. A., Hwang, C., Choi, K. U., Lee, E. C., Seong, J. K., Huh, G. Y., Kim, D. S., & Kim, E. J. (2020). Comparison of Diagnostic Performances between Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Amyloid PET in a Clinical Setting. *Journal of Alzheimer's Disease*, 74(2), 473–490. <https://doi.org/10.3233/JAD-191109>
- Karikari, T. K., Emeršič, A., Vrillon, A., Lantero-Rodriguez, J., Ashton, N. J., Kramerberger, M. G., Dumurgier, J., Hourregue, C., Čučnik, S., Brinkmalm, G., Rot, U., Zetterberg, H., Paquet, C., & Blennow, K. (2021). Head-to-head comparison of clinical performance of

- CSF phospho-tau T181 and T217 biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis. *Alzheimer's and Dementia*, 17(5), 755–767. <https://doi.org/10.1002/alz.12236>
- Medino, J. (2022). Integración de Mendeley con Rayyan: facilidades para la elaboración de revisiones sistemáticas. *Biblioteca HFLR*, 1–6. <https://bibliohflr.wordpress.com/tag/rayyan/>
- Moon, S., Kim, S., Mankhong, S., Choi, S. H., Vandijck, M., Kostanjevecki, V., Jeong, J. H., Yoon, S. J., Park, K. W., Kim, E. J., Yoon, B., Kim, H. J., Jang, J. W., Hong, J. Y., Park, D. H., Shaw, L. M., & Kang, J. H. (2021). Alzheimer's cerebrospinal biomarkers from Lumipulse fully automated immunoassay: concordance with amyloid-beta PET and manual immunoassay in Koreans: CSF AD biomarkers measured by Lumipulse in Koreans. *Alzheimer's Research and Therapy*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00767-3>
- Morelli, L. (2016). *La contribución de la hipótesis amiloide a la comprensión de la enfermedad de Alzheimer: una visión crítica*. <http://www.ebi.ac.uk/gwas/>
- Nabizadeh, F., Salehi, N., Ramezannezhad, E., Sadeghmousavi, S., & Khalili, E. (2022). P-tau231 as a diagnostic biomarker for Alzheimer's Disease and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. In *Annals of Indian Academy of Neurology* (Vol. 25, Issue 5, pp. 845–851). Wolters Kluwer Medknow Publications. [https://doi.org/10.4103/aian.aian\\_77\\_22](https://doi.org/10.4103/aian.aian_77_22)
- OMS. (2020, December 9). *La OMS revela las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo: 2000-2019*.
- Page, M., McKenzie, J., Bossuyt, P., Boutron, I., Hoffmann, T., Mulrow, C., Shamseer, L., Tetzlaff, J., Akl, E., Brennan, S., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J., Hróbjartsson, A., Lalu, M., Li, T., & Loder, E. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790–799. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
- Pérez-Ruiz, E., Decrop, D., Ven, K., Tripodi, L., Leirs, K., Rosseels, J., van de Wouwer, M., Geukens, N., De Vos, A., Vanmechelen, E., Winderickx, J., Lammertyn, J., & Spasic, D. (2018). Digital ELISA for the quantification of attomolar concentrations of Alzheimer's disease biomarker protein Tau in biological samples. *Analytica Chimica Acta*, 1015, 74–81. <https://doi.org/10.1016/J.ACA.2018.02.011>

- Rodríguez, J., & Guerra Hernandez, M. (2014). Actualización sobre la enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Medicina General Integral*.
- Quispialaya, K. M., Therriault, J., Aliaga, A., Zimmermann, M., Fernandez-Arias, J., Lussier, F., Massarweh, G., Pascoal, T., Soucy, J. P., Gauthier, S., Jean-Claude, B., Gilfix, B., Vitali, P., & Rosa-Neto, P. (2022). Discordance and Concordance between Cerebrospinal and [18F]FDG-PET Biomarkers in Assessing Atypical and Early-Onset AD Dementia Cases. *Neurology*, *99*(22), E2428–E2436.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201198>
- Suárez-Calvet, M., Karikari, T. K., Ashton, N. J., Lantero Rodríguez, J., Milà-Alomà, M., Gispert, J. D., Salvadó, G., Minguillon, C., Fauria, K., Shekari, M., Grau-Rivera, O., Arenaza-Urquijo, E. M., Sala-Vila, A., Sánchez-Benavides, G., González-de-Echávarri, J. M., Kollmorgen, G., Stoops, E., Vanmechelen, E., Zetterberg, H., & Vilor-Tejedor, N. (2020). 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 Molecular Medicine*, *12*(12).  
<https://doi.org/10.15252/emmm.202012921>
- Thijssen, E. H., La Joie, R., Wolf, A., Strom, A., Wang, P., Iaccarino, L., Bourakova, V., Cobigo, Y., Heuer, H., Spina, S., VandeVrede, L., Chai, X., Proctor, N. K., Airey, D. C., Shcherbinin, S., Duggan Evans, C., Sims, J. R., Zetterberg, H., Blennow, K., & Dickerson, B. C. (2020). Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Nature Medicine*, *26*(3), 387–397. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0762-2>
- Vallés, L. (2022). Nuevas funciones para la proteína tau en el Sistema Nervioso Central y en tejidos periféricos. *Dialnet*.
- Wojdalaa, A. L., Bellomo, G., Toja, A., Gaetani, L., Parnetti, L., & Chiasserini, D. (2024). CSF and plasma A $\beta$ 42/40 across Alzheimer s disease continuum: Comparison of two ultrasensitive Simoa® assays targeting distinct amyloid regions. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *62*(2), 332–340. <https://doi.org/10.1515/cclm-2023-0659>

## 12. Anexos

**Anexo I.** Tabla de características de los estudios incluidos en la revisión.

Nro	Título	Autores	Año	Tipo de estudio	Población de estudio	Objetivos	URL/DOI
1	CSF and plasma A $\beta$ 42/40 across Alzheimer s disease continuum: Comparison of two ultrasensitive Simoa® assays targeting distinct amyloid regions	Wojdała A, et al.	2024	Observacional de casos y controles	EA-dem: 35 pacientes DCL-EA: 41 pacientes pre-EA: 19 pacientes CTRL: 39	Evaluar dos inmunoensayos dirigidos a regiones distintas de los péptidos amiloides mediante una comparación de métodos en LCR y plasma, y la evaluación del rendimiento diagnóstico a lo largo del continuo de la EA.	10.1515/cclm-2023-0659
2	Cerebrospinal fluid biomarkers in the Longitudinal Early-onset Alzheimer's Disease Study.	Dage J, et al.	2023	Estudio analítico	165 participantes del estudio LEADS, los participantes fueron divididos en diferentes grupos diagnósticos, incluyendo individuos cognitivamente normales (CN), aquellos con inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer (EOAD) y aquellos con inicio temprano de deterioro cognitivo no relacionado con la enfermedad de Alzheimer (EOnonAD)	Definir las características de los biomarcadores en fluidos de la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (EOAD, por sus siglas en inglés).	10.1002/alz.13399

3	Cerebrospinal fluid p-tau231 as an early indicator of emerging pathology in Alzheimer's disease.	Ashton N, et al.	2022	Estudio de casos y controles	<p>171 participantes divididos en dos grupos principales: cognitivamente normales y cognitivamente afectados</p> <p>Cognitivamente sanos: 109 Porcentaje de positividad en PET de amiloide (Ab+): 23%.</p> <p>Cognitivamente afectados: 62 Porcentaje de positividad en PET de amiloide (Ab+): 66%.</p> <p>Además, los participantes fueron categorizados en subgrupos adicionales como MCI (deterioro cognitivo leve), AD (Alzheimer), y Non-AD (demencia frontotemporal), entre otros</p>	<p>El objetivo principal de este estudio fue investigar si los epítomos de p-tau en el líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden identificar la deposición temprana de beta-amiloide (Ab) antes de la positividad en tomografías por emisión de positrones (PET) para Ab.</p>	10.1016/j.ebiom.2022.103836
4	Clinical Utility of Cerebrospinal Fluid Aβ42 and Tau Measures in Diagnosing Mild Cognitive Impairment in Early Onset Dementia.	Hosseini A, et al.	2022	Estudio analítico	<p>30 pacientes, 16 pacientes diagnosticados con prodromal enfermedad de Alzheimer, 9 pacientes con DCL y 5 pacientes en el grupo "Otro" con diferentes condiciones neurodegenerativas</p>	<p>Evaluar las mediciones de β-amiloide42 (Aβ42), tau total y tau fosforilada Thr181 (p-tau) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) y en relación con su seguimiento cognitivo. actuación.</p>	10.3233/JAD-215650

5	Site-Specific Cerebrospinal Fluid Tau Hyperphosphorylation in Response to Alzheimer's Disease Brain Pathology: Not All Tau Phospho-Sites are	Barthelem y N , et al.	2022	Estudio de Cohorte	Cohorte A: Incluía individuos cognitivamente normales con y sin acumulación de amiloide, así como pacientes con enfermedad de Alzheimer en etapas prodromal, leve y moderada. Cohorte B: Estaba compuesta por pacientes con enfermedad de Alzheimer en etapas prodromal y leve.	Evaluar los cambios en las proporciones de fosforilación de tau con respecto a las imágenes cerebrales (PET de amiloide, PET [18F]GTP1 y MRI) y la cognición a lo largo de las etapas clínicas de la EA en dos cohortes diferentes.	10.3233/JAD-210677
6	Discordance and Concordance between Cerebrospinal and [18F]FDG-PET Biomarkers in Assessing Atypical and Early-Onset AD Dementia Cases	Quispyala ya M , et al.	2022	Estudio analítico	Participantes con demencia atípica y de inicio temprano evaluados en una clínica de memoria de atención terciaria.	Evaluar la concordancia y discordancia entre los biomarcadores centrales del LCR de la enfermedad de Alzheimer (EA) y los patrones de PET con [ 18 F]fluorodesoxiglucosa (FDG) evaluados clínicamente en pacientes de clínicas de memoria que cumplen con los criterios de uso apropiados para las investigaciones de biomarcadores de la EA.	10.1212/WNL.000000000201198
7	Head-to-head comparison of clinical performance of CSF phospho-tau T181 and T217 biomarkers for	Karkari T, et al.	2021	Estudio analítico	Pacientes con enfermedad de Alzheimer, MCI relacionado con Alzheimer, MCI no relacionado con Alzheimer, controles de ancianos con niveles normales de biomarcadores y otros tipos de demencia no relacionados con	Comparar el rendimiento diagnóstico, la concordancia y las asociaciones con amiloide beta (A $\beta$ ) de los biomarcadores de tau fosforilada (p-tau) en el líquido cefalorraquídeo (LCR), centrándose en fragmentos	10.1002/alz.12236

	Alzheimer's disease diagnosis.			Alzheimer	específicos: p-tau217 y p-tau181 dirigidos a la región N-terminal, y p-tau181 de la región media		
8	Alzheimer's cerebrospinal biomarkers from Lumipulse fully automated immunoassay: concordance with amyloid-beta PET and manual immunoassay in Koreans : CSF AD biomarkers measured by Lumipulse in	Moon S, et al.	2021	Estudio analítico	331 participantes provenientes de nueve clínicas de memoria en Corea del Sur. 71 individuos cognitivamente normales (CN), 99 con deterioro cognitivo subjetivo (SCD), 89 con deterioro cognitivo leve (MCI) y 72 con enfermedad de Alzheimer probable (AD). De estos participantes, 139 (29 CN, 58 SCD, 29 MCI y 23 AD)	Estudiar la precisión, la consistencia y la utilidad clínica de los biomarcadores de LCR para la enfermedad de Alzheimer en una población coreana	10.1186/s13195-020-00767-3
9	Novel tau biomarkers phosphorylated at T181, T217 or T231 rise in the initial stages of the preclinical Alzheimer's continuum when	Calvet M, et al.	2020	Estudio de cohorte	381 participantes de la cohorte ALFA+, que incluye a individuos cognitivamente sanos, de entre 45 y 75 años de edad, con un enriquecimiento de antecedentes familiares de enfermedad de Alzheimer (excluyendo la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante)	Caracterizar el patrón de cambios en la tau fosforilada (p-tau) en la etapa preclínica del continuo de Alzheimer	10.15252/emmm.202012921

only subtle changes  
in A $\beta$  pathology are  
detected.

10	Comparison of Diagnostic Performances between Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Amyloid PET in a Clinical Setting	Jung N, et al.	2020	Casos y controles	203 individuos que fueron reclutados consecutivamente en dos clínicas de demencia. Estos individuos estaban divididos en diferentes grupos, 27 controles normales, 38 personas con deterioro cognitivo leve, 62 personas con demencia por enfermedad de Alzheimer, 76 pacientes con otras enfermedades neurodegenerativas	Comparar los resultados diagnósticos de los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR) y de la tomografía por emisión de positrones (PET) con amiloide para examinar la asociación y la concordancia o discordancia entre el nivel de A $\beta$ 1-42 en el LCR y la PET con amiloide.	10.3233/JA D-191109
----	---	-------------------	------	----------------------	--	--	------------------------

---

**Anexo 2.** Evaluación de la calidad de los estudios con la herramienta JBI

N°	Autor	JBI%	Riesgo de sesgo
1	Wojdała et al.	50%	Moderado
2	Dage et al.	75%	Bajo
3	Ashton et al.	80%	Bajo
4	Hosseini et al.	87,50%	Bajo
5	Barthelemy et al.	55%	Moderado
6	Quispyalaya et al.	87,50%	Bajo
7	Karkari et al.	75%	Bajo
8	Moon et al.	75%	Bajo
9	Calvet et al.	81,81%	Bajo
10	Jung et al.	80%	Bajo

**Anexo 3.** Evaluación de la calidad de la revisión sistemática

		<b>Lista de verificación</b>	<b>Sí</b>	<b>Parcial</b>	<b>No</b>
Título	1	Título	X		
Abstract	2	Resumen estructurado	X		
Introducción	3	Razón fundamental	X		
	4	Objetivos	X		
Métodos	5	Criterios de elegibilidad	X		
	6	Fuentes de información	X		
	7	Estrategia de búsqueda	X		
	8	Proceso de selección de estudios	X		
	9	Proceso de extracción de datos	X		
	10	Lista de datos	X		
	11	Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	X		
	12	Medidas de efecto			X
	13	Métodos de síntesis		X	
	14	Evaluación del sesgo en la publicación	X		
Resultados	15	Evaluación de la certeza de la evidencia	X		
	16	Selección de estudios	X		
	17	Características de los estudios	X		
	18	Riesgo de sesgo de los estudios individuales	X		
	19	Resultados de estudios individuales	X		
	20	Resultados en la síntesis		X	
	21	Sesgos en la publicación			X
	22	Certeza de evidencia			X
Discusión	23	Discusión	X		
Otra información	24	Registro y protocolo			X
	25	Financiación	X		
	26	Conflicto de intereses			X
	27	Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	X		
		Total	20	2	5
		%	74.07%	7.41%	18.52%

Fuente: PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis

Nota: Autoría propia

## Anexo 5. Certificado de pertinencia del proyecto de integración curricular



**unl**

Universidad  
Nacional  
de Loja

Facultad  
de la Salud  
Humana

Memorando n°. UNL-FSH-DCLC-2023-0444-M  
Loja, 10 de agosto de 2023

**PARA:** Señorita:  
Cesyizabeth de Fátima Tituaña Arévalo  
**ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA  
FACULTAD DE LA SALUD HUANA-UNL.**

**ASUNTO:** Informe de Pertinencia Proyecto de Integración Curricular.

Por medio del presente, me permito correr traslado el Oficio emitido por la Bq. Luisa Ivonne Celi Carrión, docente de la Carrera de Laboratorio Clínico, con respeto a la estructura, coherencia y pertinencia del tema de investigación: **“PROTEÍNA TAU Y BETA AMILOIDE COMO BIOMARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE ALZHEIMER. REVISIÓN SISTEMÁTICA”**, de su autoría, con la finalidad de que se siga el proceso, quedando aprobado el mismo por parte de esta dependencia; y, se continúe con el proceso correspondiente de conformidad a los Art. 225, 226, 227, 228, 229 y 230 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja.

Particular que me permito comunicar para fines pertinentes.

Atentamente,



**Dra. Esdras Sandra Freire Cuesta**  
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO  
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL.**

**Referencia:** Correo electrónico

**Anexo** Archivo Secretaría de la Carrera

**Elaborado por:** María del C. Salazar L. **ANALISTA DE APOYO A LA GESTIÓN ACADÉMICA-FSH**

Calle Manuel Monteros  
tras el Hospital Isidro Ayora · Loja - Ecuador  
072 -57 1379 Ext.102

## Anexo 6. Asignación de director para el Trabajo de Integración Curricular



**UNL**

Universidad  
Nacional  
de Loja

Facultad  
de la Salud  
Humana

Memorando N°. UNL-FSH-DCLC-2024-29-M  
Loja, 16 de abril de 2024

**PARA: Doctora**

Sandra Freire Cuesta

**DOCENTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA  
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA-UNL.**

**ASUNTO:** Designación de Dirección del Trabajo de Integración Curricular

Por medio del presente, y dando cumplimiento a lo dispuesto en el Artículo 228 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja, aprobado el 27 de enero de 2021” una vez que ha cumplido con todos los requisitos y considerando que el proyecto de tesis fue aprobado; me permito hacerle conocer que esta Dirección le ha designado Directora para el Trabajo de Integración Curricular, titulado: **“Proteína Tau y Beta amiloide como biomarcadores en el diagnóstico precoz de Alzheimer: revisión sistemática”**, autoría de la Srta. Cesyzabeth de Fátima Tituaña Arévalo.

Particular que me permito comunicar para fines pertinentes

Atentamente,



Firmado electrónicamente por:  
SANDRA ELIZABETH  
FREIRE CUESTA

Dra. Esp. Sandra Freire Cuesta  
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO  
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL.**

**Archivo** Cc Cesyzabeth de Fátima Tituaña Arévalo  
Secretaría de la Carrera  
SFC/ tsc.

## Anexo 7. Certificado de traducción del resumen



Certificación de traducción al idioma inglés.

Lic. Jessica Lalangui

DOCENTE DE FINE-TUNED ENGLISH CÍA.LTDA.

CERTIFICA:

Que el documento aquí compuesto, es fiel traducción del idioma Español al Inglés del resumen de tesis titulada: **“Proteína tau y beta amiloide como biomarcadores en el diagnóstico precoz de Alzheimer. Revisión sistemática”**, de autoría de la estudiante Cesyizabeth de Fátima Tituaña Arévalo con C.I 1104761968, egresada de la carrera de Laboratorio Clínico de la Facultad de Salud Humana de la Universidad Nacional de Loja.

Lo certifica en honor a la verdad y autoriza la interesada hacer uso del presente en lo que a sus intereses convenga.

Zamora, 26 de Agosto de 2024.



Jessica Lalangui Piuri

C.I 1104962681

Celular: 0990864565

**Fine Tuned English**

jessicaslp\_92@yahoo.es

