



IGECK Instituto Global para la Excelencia
en el Cuidado de la Salud Keralty



OpenScience



BIOMARCADORES EN LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO PARA EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS DEGENERATIVOS

Evaluación Rápida de Tecnología Versión 1. Junio, 2025

*Comisión Global de Excelencia en Cuidado de la Salud
Keralty*

PRESIDENCIA DE SALUD E INNOVACIÓN
CENTRO DE EVIDENCIA, INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN PARA LAS
DECISIONES EN SALUD

Grupo desarrollador

Equipo Temático

Sergio Francisco Ramírez García
MD. Especialista en Neurología y
Neurofisiología.
Colsanitas

José Fernando Hernández
MD, MSc, PhD (c). Especialista en
Neurología
Miembro en grupo, Coordinador de
Demencia y Trastornos Cognitivos
Asociación Colombiana de Neurología
Profesor de Neurología Cognitiva,
Universidad Simón Bolívar

Nancy Yomayusa G
MD. Especialista en Medicina Interna y
Nefrología
Vicepresidente de Excelencia en Salud
Instituto Global de Excelencia en el
Cuidado de la Salud Keralty
Presidencia de Salud e Innovación

Equipo Metodológico

Nicolás Rozo-Agudelo.
MD, MSc. Epidemiología Clínica
Instituto Global para la Excelencia en el
Cuidado de la Salud Keralty

Lina Sofia Morón-Duarte
RN, MSc, PhD. Epidemiología Clínica
Instituto Global de Excelencia en el
Cuidado de la Salud Keralty
Presidencia de Salud e Innovación

Kelly Rocío Chacón-Acevedo
Ft, MSc. Epidemiología Clínica
Director Centro de Evidencia,
Investigación e
Innovación para las Decisiones en Salud
Instituto Global de Excelencia en el
Cuidado de la Salud Keralty
Presidencia de Salud e Innovación

Aval

Comisión Global de Excelencia en Cuidado de la Salud

Conflicto de intereses

Los autores y expertos que participaron en el desarrollo del documento declaran que en virtud de la metodología establecida por el Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty - IGEC-K no existe ningún conflicto de interés que impida o invalide el desarrollo proceso (de índole financiero, intelectual, de filiación o familiar).

Declaración de independencia editorial

El Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty - IGEC-K y los autores declaran que el desarrollo del documento técnico científico se realizó de manera rigurosa, independiente, transparente e imparcial por parte de sus miembros.

Financiamiento

Este documento ha sido financiado por las empresas del Grupo Keralty

Citar como:

Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty. Centro de Evidencia, Investigación e Innovación para las Decisiones en Salud. Keralty. Biomarcadores en Líquido Cefalorraquídeo para el Diagnostico Diferencial de Trastornos Neurocognitivos Degenerativos. Versión 1. Marzo, 2025.

Derechos de uso

Esta versión aplica a todas las Empresas y Países Keralty, los lineamientos aquí consolidados deben ser adaptadas o ajustadas conforme a las políticas y normas de salud pública emitidas por las instancias regulatorias, Ministerios de Salud y otras Organizaciones de los países donde hace presencia Keralty. Es un documento vivo que irá evolucionando conforme a la emergencia de evidencia nueva.

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 4.0 IGO).



CC BY-NC-SA 4.0

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una

licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica más abajo.

En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que Keralty-Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty - IGEC-K respalda una organización, producto o servicio específicos.

Responsabilidad del tomador de decisiones

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias y las síntesis de evidencia para políticas en salud emitidas por el Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty - IGEC-K – Presidencia de Salud e Innovación, representan el compromiso de Keralty con la **excelencia en el cuidado**, lo que implica procurar que los profesionales, equipos interdisciplinarios de atención, así como los responsables en niveles tácticos y estratégicos, **adopten y tomen de manera sistemática decisiones informadas en las evidencia, basadas en datos para mejorar la salud y el bienestar de personas, familias y comunidades, evitar daños y hacer un uso más eficaz de los recursos, garantizando los mejores resultados en salud, una experiencia memorable y el empoderamiento de personas, familias y comunidades, así como el fortalecimiento del liderazgo y orgullo de pertenencia de los profesionales y equipos del ecosistema Keralty.**

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias, las síntesis de evidencia para políticas en salud, incluyen lineamientos para orientar decisiones sobre la práctica clínica en el contexto de nuestro modelo integrado sanitario y socio-comunitario (programas, servicios, centros de excelencia o de alta eficiencia y productos destinados al cuidado de las personas de acuerdo al contexto), la salud pública (programas y servicios destinados a los grupos y poblaciones específicas en aseguramiento, prestación, servicios sociales o comunidades en países donde haga presencia Keralty), la gobernanza integrada en salud (decisiones articuladoras del gobierno clínico y administrativo, decisiones estratégicas corporativas, planeación de recursos, decisiones de inversión o desinversión en tecnologías sanitarias u otras derivadas de análisis de impacto basados en valor).

Keralty Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty - IGEC-K

garantiza una metodología rigurosa, sistemática y transparente, procurando la confianza por parte del tomador de decisiones, de las personas y familias que cuidamos. Por lo tanto, bajo un enfoque de trabajo colaborativo, todos los procesos vinculan en el Equipo Desarrollador, profesionales y expertos de las diferentes disciplinas, así como responsables claves del nivel táctico o estratégico según el foco problémico, siendo al final las **Comisiones de Excelencia Keralty** las instancias de gobernanza y fuero técnico científico donde se analizan y avalan las directrices y políticas conforme al área disciplinar que corresponda.

Gracias a la sistematización del proceso, el enfoque metodológico permite que los lineamientos emitidos tengan en cuenta todos los criterios importantes que se sustenten en la mejor evidencia disponible procedente de la investigación, los cuales van más allá de la eficacia y seguridad de las intervenciones e incluyen un análisis de contexto, la prioridad del problema, valores, preferencias, experiencias, las implicaciones de financiación y recursos, la equidad, viabilidad, asequibilidad, la aceptabilidad de las partes interesadas, la sostenibilidad y eficiencia, entre otros.

Por lo cual, **se aspira que los profesionales, equipos interdisciplinarios de cuidado, así como responsables en niveles tácticos y estratégicos, tengan en cuenta estos lineamientos para tomar decisiones que generan valor en salud, en el marco de un modelo integral centrado en las personas, a través de decisiones compartidas, lo que implica tener en cuenta la evidencia así como las preferencias, creencias y valores individuales de la persona, garantizando la comprensión de los riesgos, beneficios y consecuencias de las diferentes opciones de cuidado a través de una discusión abierta, empática y compasiva.**

Contenido

| | |
|---|---|
| Resumen | 1 |
| Introducción | 2 |
| Objetivo | 3 |
| Alcance | 3 |
| Población | 3 |
| Aspectos de salud y ámbito de aplicación | 3 |
| Usuarios | 3 |
| Metodología | 3 |
| Búsqueda Sistemática de la Literatura | 3 |
| Extracción, Síntesis y Calificación de la Evidencia | 4 |
| Declaración Uso de Inteligencia Artificial | 4 |
| Resumen de evidencia y recomendaciones | 5 |
| Rendimiento Diagnostico | 5 |
| Limitaciones de la Evidencia | 7 |
| Conclusiones | 7 |
| Bibliografía | 9 |
| Anexos | 6 |
| Anexo A. Estrategia de Búsqueda | 6 |
| Anexo B. Búsqueda Sistemática de la Literatura | 6 |
| Anexo C. Calificación AMSTAR 2 | 7 |

Resumen

Introducción: Los trastornos neurocognitivos degenerativos afectan las capacidades neurológicas y la funcionalidad de los pacientes, con impacto significativo en sus familias y comunidades. El diagnóstico diferencial de estas patologías, como la enfermedad de Alzheimer (EA), Parkinson y demencia de cuerpos de Lewy, requiere una evaluación clínica integral. Los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR) parecen ser una herramienta prometedora debido a su proximidad anatómica al sistema nervioso central, permitiendo detectar con mayor precisión los cambios fisiopatológicos asociados a estas enfermedades.

Objetivo: Sintetizar la evidencia sobre el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico diferencial de trastornos neurocognitivos degenerativos.

Metodología: Se realizó una evaluación rápida de tecnología siguiendo el Manual del Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty (IGEC-K). Se efectuó una búsqueda sistemática en PubMed y Embase, seleccionando revisiones sistemáticas de los últimos 10 años. Se incluyeron estudios que evaluaran el rendimiento diagnóstico de biomarcadores en LCR para diferenciar trastornos neurocognitivos degenerativos. La extracción de datos se realizó mediante una matriz de síntesis y la calidad de la evidencia se evaluó con la herramienta AMSTAR-2.

Resultados: Se identificaron 7 estudios que analizaron biomarcadores como A β 42, t-tau y p-tau. Se encontró que A β 42 disminuye en EA, mientras que t-tau y p-tau se elevan en EA y angiopatía amiloide cerebral. La sensibilidad y especificidad variaron según la técnica de laboratorio utilizada, siendo ELISA la más frecuente. El rendimiento diagnóstico de los biomarcadores mejoró al combinarlos, alcanzando un AUC de 0.93 en la diferenciación de EA y demencia con cuerpos de Lewy.

Conclusiones: Los biomarcadores en LCR presentan un rendimiento aceptable para el diagnóstico diferencial de trastorno neurocognitivo degenerativo, especialmente en la diferenciación de EA y degeneración lobar frontotemporal. No obstante, la heterogeneidad en las técnicas de medición y la baja calidad de la evidencia limitan su aplicabilidad rutinaria en la práctica clínica.

Palabras clave: Cerebrospinal Fluid Biomarkers, Neurodegenerative Diseases, Diagnostic Techniques and Procedures

Introducción

Los trastornos neurocognitivos degenerativos son un amplio grupo de patologías que tienen en común cambios fisiopatológicos que se expresan en la pérdida de capacidades neurológicas (1). La diferencia entre dichas enfermedades se debe al mecanismo patológico así como la localización de las lesiones y sus interacciones fisiológicas(2). Desde la perspectiva del paciente y su familia, son enfermedades altamente discapacitantes y con afectación de la funcionalidad de las personas afectando la familia y comunidad.

La enfermedad de Alzheimer es la patología más frecuente seguido de la enfermedad de Parkinson, demencia de cuerpos de Lewy, la demencia por causas vasculares, y la demencia frontotemporal (3). El abordaje diagnóstico de las trastorno neurocognitivo degenerativo incluye una valoración neurológica completa, test neuropsicológicos, imágenes diagnósticas que se ponderan en criterios diagnósticos para cada una de ellas (1).

Dentro del arsenal diagnóstico se encuentran biomarcadores que dan cuenta de los cambios fisiopatológicos que se pueden inferir a partir de sus niveles (4). Dichos biomarcadores pueden ser medidos en sangre o diferentes técnicas radiológicas, sin embargo, los biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo por proximidad anatómica pueden ser más fieles del fenómeno fisiopatológico y por ende tener un mayor rendimiento diagnóstico. La presente evaluación de tecnología sintetizará la evidencia sobre su rendimiento para el diagnóstico diferencial de trastorno neurocognitivo degenerativo.

Objetivo

Sintetizar la evidencia sobre el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico diferencial de trastornos neurocognitivos degenerativos.

Alcance

Población

1.1. Población diana

Personas con condiciones clínicas en donde la medición de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo aporta información relacionada al diagnóstico.

1.2. Población no incluida

Personas con contraindicaciones para realizar la punción lumbar que permitan la obtención de muestra de líquido cefalorraquídeo.

Aspectos de salud y ámbito de aplicación

Diagnóstico diferencial de trastorno neurocognitivo degenerativo en el ámbito ambulatorio.

Usuarios

Profesionales de la salud especialistas en Medicina Interna, Neurología, Medicina Familiar, Geriátrica involucrados en la atención de personas con sospecha o diagnóstico en estudio de trastorno neurocognitivo degenerativo.

Metodología

La presente evaluación rápida de tecnología rápida fue elaborada siguiendo el Manual para la elaboración de Evaluaciones Rápidas de Tecnología del Instituto Global para la Excelencia en el Cuidado de la Salud Keralty - IGEC-K (IGEC) Keralty. Para evaluar la presente evaluación se planteó la pregunta: ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo para realizar el diagnóstico diferencial de trastorno neurocognitivo degenerativo?

| | |
|---------------------|---|
| Población | Personas con cuadro clínico que sugieren algún trastorno neurocognitivo degenerativo. |
| Intervención | Biomarcadores en LCR (A β 42, t-tau y p-tau) |

| | |
|-------------------|--|
| Comparador | No uso de biomarcadores, ruta diagnóstica usual |
| Desenlaces | Diagnóstico de trastorno neurocognitivo degenerativo específica, efectos adversos, costos. |

Búsqueda Sistemática de la Literatura

Basados en la pregunta clínicamente estructurada se generó una estrategia de búsqueda, dicha estrategia fue utilizada en las bases de datos en salud MEDLINE mediante PubMed y Embase (Ver Anexo A). Se eligieron las publicaciones menores a 10 años correspondientes a revisiones sistemáticas de la literatura que evaluaran el rendimiento diagnóstico de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico diferencial de trastornos neurocognitivos degenerativos. Se excluyeron las publicaciones que no tenían acceso al texto completo.

Los resultados encontrados fueron tamizados por un solo evaluador en títulos y resúmenes teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad. Posteriormente, las publicaciones elegidas fueron leídas por un solo evaluador en texto completo para verificar los criterios de elegibilidad y ser seleccionados finalmente.

Extracción, Síntesis y Calificación de la Evidencia

Se generó una matriz de extracción con la lectura de los artículos con el fin de obtener la información relevante sobre los estudios incluidos y las respuestas a la pregunta clínicamente estructurada. La extracción fue realizada por un solo investigador. Dicha evidencia fue sintetizada de forma narrativa. La evidencia incluida fue calificada con la herramienta AMSTAR-2.

Declaración Uso de Inteligencia Artificial

Para la realización de esta evaluación de tecnología se utilizaron herramientas de inteligencia artificial generativa, específicamente en la creación de la estrategia de búsqueda, evaluación del riesgo de sesgo, y síntesis narrativa. Se declara que su uso fue vigilado y revisado de forma responsable.

Resumen de evidencia y recomendaciones

Se encontraron 87 registros en la búsqueda sistemática, 18 referencias fueron leídas en texto completo y 7 artículos fueron incluidos para extracción y síntesis de evidencia (Ver Anexo B). Los estudios primarios de países desarrollados en su mayoría, especialmente en la región europea y en China. Las condiciones clínicas más reportadas fueron: la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, Demencia de Cuerpos de Lewy y Angiopatía Amiloide Cerebral.

Los biomarcadores de mayor reporte y en los que se enfocan estos resultados son A β 42, t-tau y p-tau, aunque se mencionan otros biomarcadores como indicadores de otros procesos fisiopatológicos. En la evidencia recuperada se evalúa el rendimiento para el diagnóstico diferencial, en algunos casos para la distinción de niveles entre algunas enfermedades degenerativas o usando controles sanos. La técnica de laboratorio más usada fue ELISA, reportando también usos de técnicas más avanzadas como electroluminiscencia, inmunoelectroforesis y conteo de moléculas únicas.

Rendimiento Diagnóstico

Los biomarcadores medidos en líquido cefalorraquídeo muestran un rendimiento diagnóstico variable, con importantes consideraciones en su interpretación. En pacientes con enfermedad de Alzheimer, los niveles A β 42 tienden a disminuir en comparación a controles sanos y otras enfermedades neurodegenerativas, mientras que t-tau y p-tau están elevados especialmente en la enfermedad de Alzheimer y en angiopatía amiloide cerebral (5). Medidas de resumen del efecto de las pruebas muestran que el A β 42 tiene una sensibilidad agrupada de 0.77 (IC del 95% 0.73-0.81), $\chi^2 = 30.72$, $p = .0001$, $I^2 = 77.2\%$ y especificidad agrupada de 0.65 (IC del 95% 0.61-0.69), $\chi^2 = 27.13$, $p = 0.0003$, $I^2 = 74.2\%$, para un área bajo la curva de 0.7899 ± 0.0478 en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer(6).

En la diferenciación entre enfermedad de Alzheimer y la degeneración lobar frontotemporal, los biomarcadores t-tau (Lambda 2.14 [95% CI: 1.90–2.39]; DOR 8.49; mediana especificidad 75%; sensibilidad 74%; LR+ 2.96; LR- 0.35) y p-tau (Lambda 2.89 [95% CI: 2.47–3.31]); DOR 18; mediana especificidad 78%; sensibilidad 84%; LR+ 3.82; LR- 0.21) muestran un rendimiento diagnóstico similar al reportado para A β 42 (7).

También ha mostrado utilidad la combinación de dichos biomarcadores mediante cocientes como t-tau/A β 42 (sensibilidad 89%, especificidad 79%, LR+ 4.24, LR- 0.14) y p-tau/A β 42 (sensibilidad 87%, especificidad 80%, LR+ 4.35, LR- 0.16, especialmente en la diferenciación de enfermedad de Alzheimer y la degeneración frontotemporal. Comparado con los controles sanos los biomarcadores con mayores diferencias y por ende mayor rendimiento diagnóstico son en el siguiente orden:

- Sujeto con Alzheimer/Control radio) (8):
 - t-tau 2.54 (95% CI 2.44–2.64, $p < 0.0001$),

- NFL 2.35 (95% CI 1.90–2.91, $p < 0.0001$),
- p-tau 1.88 (95% CI 1.79–1.97, $p < 0.0001$),
- AB42 0.56 (95% CI 0.55–0.58, $p < 0.0001$).

La máxima utilidad diagnóstica se alcanza cuando se combina la información de los 3 biomarcadores simultáneamente para diferenciar la enfermedad de Alzheimer de la demencia de Cuerpos de Lewy (AUC 0.93 [IC 95%: 0.92-0.93]) (9).

Un artículo muestra el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores de la enfermedad de Parkinson, mostrando que en comparación a los controles existen niveles significativamente diferentes en los 3 biomarcadores ($A\beta 42$ SMD (Diferencia de medias) = -0.239 , 95% intervalo de confianza [CI]: -0.309 a -0.169), p-tau (SMD = -0.302 , 95% CI: -0.376 a -0.228) t-tau (SMD = -0.274 , 95% CI: -0.349 a -0.200) (10).

Un meta-análisis reportó el rendimiento diagnóstico para diferenciar la enfermedad de Alzheimer de otras demencias, demencia por Cuerpos de Lewy, degeneración lobar frontotemporal y la demencia vascular (Ver Tabla 1). Este estudio muestra que la mayor utilidad diagnóstica conjunta de los biomarcadores se encuentra entre enfermedad de Alzheimer y la degeneración lobar frontotemporal (11).

Tabla 1. Comparativa de Biomarcadores para el Diagnóstico de Trastorno neurocognitivo degenerativo

| Comparación | Biomarcador | Estudios (Pacientes Analizados), n | Prevalencia Mediana de EA (Rango) | Punto de Corte Mediano (Rango), pg/mL | Sensibilidad Mediana (Rango) | Especificidad Mediana (Rango) |
|--------------|--------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| EA vs. No-EA | A β 42 | 2 (362) | 0.65 (0.65-0.66) | 468 (436-500) | 0.77 (0.74-0.79) | 0.58 (0.53-0.62) |
| | t-tau | 3 (449) | 0.66 (0.65-0.85) | 472 (361-473) | 0.65 (0.62-0.72) | 0.66 (0.64-0.69) |
| | p-tau | 2 (362) | 0.85 (0.63-0.94) | 50.4 (50.4-50.4) | 0.79 (0.78-0.80) | 0.61 (0.60-0.61) |
| | A β 42/t-tau ratio | 1 (217) | 0.65 | 1.08 | 0.75 | 0.57 |
| | A β 42/p-tau ratio | 1 (217) | 0.65 | 9.11 | 0.83 | 0.60 |
| EA vs. DCL | t-tau | 1 (48) | 0.63 | 459 | 0.57 | 0.83 |
| | p-tau | 3 (325) | 0.78 (0.63-0.85) | 52.8 (52.8-59.1) | 0.75 (0.66-0.77) | 0.70 (0.61-0.78) |
| | A β 42/t-tau ratio | 1 (164) | 0.85 | 0.8 | 0.61 | 0.75 |
| | A β 42/p-tau ratio | 1 (164) | 0.85 | 8.46 | 0.80 | 0.58 |
| EA vs. DLFT | A β 42 | 1 (157) | 0.89 | 385.1 | 0.57 | 0.88 |
| | t-tau | 2 (195) | 0.82 (0.50-0.89) | 413 (403-423) | 0.68 (0.68-0.68) | 0.86 (0.82-0.90) |

| | | | | | | |
|-----------|------------------|---------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | p-tau | 2 (262) | 0.90 (0.89-0.90) | 41.3 (35.3-47.3) | 0.86 (0.81-0.91) | 0.79 (0.77-0.80) |
| | Aβ42/t-tau ratio | 1 (157) | 0.89 | 0.97 | 0.70 | 0.94 |
| | t-tau/Aβ42 ratio | 2 (78) | 0.63 (0.50-0.75) | 0.70 (0.34-1.06) | 0.88 (0.79-0.97) | 0.94 (0.90-0.97) |
| EA vs. DV | t-tau | 1 (158) | 0.89 | 467.9 | 0.62 | 0.72 |
| | p-tau | 2 (269) | 0.87 (0.86-0.89) | 50.0 (49.9-50.1) | 0.80 (0.79-0.80) | 0.65 (0.63-0.67) |
| | Aβ42/t-tau ratio | 1 (158) | 0.89 | 0.72 | 0.56 | 0.78 |
| | Aβ42/p-tau ratio | 1 (158) | 0.89 | 5.3 | 0.56 | 0.78 |

Traducida y adaptada de: Fink HA, Linskens EJ, Silverman PC, McCarten JR, Hemmy LS, Ouellette JM, et al. Accuracy of biomarker testing for neuropathologically defined Alzheimer disease in older adults with dementia: A systematic review. Vol. 172, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2020. p. 669–77. EA: Enfermedad de Alzheimer, DCL: Demencia con Cuerpos de Lewy, DLFT: Degeneración Lobar Frontotemporal, DV: Demencia Vascular

Limitaciones de la Evidencia

La calificación con la herramienta AMSTAR-2 muestra que la calidad de la evidencia es baja o críticamente baja (Ver Anexo C), debido a la falta de protocolos previos a la realización de las revisiones sistemáticas, así como fallas en el proceso pareado e independiente del tamizaje y selección de evidencia. Los estudios primarios incluidos reconocen una importante variabilidad en la técnica de laboratorio empleada que conlleva a una importante heterogeneidad en los puntos de corte. Dicha heterogeneidad implica interpretar con precaución los resultados dado que los estimadores pueden estar sesgados.

No se describen las implicaciones de seguridad dado el requerimiento de una punción lumbar que son importantes en la consideración para la medición de biomarcadores. Además, algunos estudios utilizaron como estándar de oro los resultados de cadáveres, esto implica un sesgo dado que son las personas con un desenlace fatal lo que puede sugerir una condición más avanzada o severa. No se encontró evidencia sobre el impacto económico de la medición y las implicaciones de sus resultados, es decir, la utilidad diagnóstica y la definición de conductas clínicas dado el resultado del biomarcador.

Conclusiones

Los biomarcadores Aβ42, t-tau y p-tau han mostrado un rendimiento variable según su forma de uso (un solo biomarcador vs uso de "ratios" entre biomarcadores) para el diagnóstico diferencial de trastorno neurocognitivo degenerativo, específicamente en la diferenciación de la enfermedad de Alzheimer y la degeneración lobar frontotemporal, demencia por cuerpos de Lewy y demencias vasculares, respectivamente. Sin embargo, debe considerarse que la evidencia proveniente es

de calidad baja a críticamente baja, la cual no considera análisis de seguridad, impacto económico, la capacidad de modificar conductas clínicas con base en los hallazgos y por ende el pronóstico del paciente.

El uso de biomarcadores en LCR no se realiza de forma rutinaria en la ruta diagnóstica de trastorno neurocognitivo degenerativo, este tipo de pruebas no se realizan en el país y su costo actual es elevado, además de requerir realizar una punción lumbar para obtener la muestra. El examen clínico riguroso, pruebas neuropsicológicas acompañado de la adecuada realización e interpretación de las imágenes diagnósticas son el primer paso para el diagnóstico de las distintas trastorno neurocognitivo degenerativo.

Recomendaciones

1. No se recomienda el uso de biomarcadores en LCR de manera rutinaria con fines diagnóstico de trastorno cognitivo degenerativo.
2. Se sugiere el uso simultáneo de biomarcadores en LCR (A β 42, t-tau y p-tau y sus respectivos ratios) para abordar el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Alzheimer y la degeneración lobar frontotemporal teniendo en cuenta el pronóstico y opciones terapéuticas dependientes del diagnóstico (Calidad de la evidencia: críticamente baja)
3. Se recomienda que en las personas con sospecha de trastorno cognitivo degenerativo en quien se ha considerado el uso de biomarcadores en LCR para el diagnóstico diferencial, dicha decisión debe ser analizada en junta médica multidisciplinaria liderada por especialistas en neurología, considerando la individualidad de cada caso y la disponibilidad en el contexto de la tecnología.

Bibliografía

1. Wilson DM, Cookson MR, Van Den Bosch L, Zetterberg H, Holtzman DM, Dewachter I. Hallmarks of neurodegenerative diseases. Vol. 186, Cell. 2023.
2. Slanzi A, Iannoto G, Rossi B, Zenaro E, Constantin G. In vitro Models of Neurodegenerative Diseases. Vol. 8, Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2020.
3. Fereshtehnejad SM, Vosoughi K, Heydarpour P, Sepanlou SG, Farzadfar F, Tehrani-Banihashemi A, et al. Burden of neurodegenerative diseases in the Eastern Mediterranean Region, 1990–2016: findings from the Global Burden of Disease Study 2016. Eur J Neurol. 2019;26(10).
4. Rauf A, Badoni H, Abu-Izneid T, Olatunde A, Rahman MM, Painuli S, et al. Neuroinflammatory Markers: Key Indicators in the Pathology of Neurodegenerative Diseases. Vol. 27, Molecules. 2022.
5. Razmkhah Z, Mosleh H, Aghazadeh-Habashi K, Pouraminaee F, Samadian M, Dadras H, et al. The Role of CSF Biomarkers in Discriminating Between Cerebral Amyloid Angiopathy and Alzheimer’s Disease Patients: Systematic Review of Clinical Studies. Vol. 10, Caspian Journal of Neurological Sciences. Guilan University of Medical Sciences; 2024. p. 278–93.
6. Mo JA, Lim JH, Sul AR, Lee M, Youn YC, Kim HJ. Cerebrospinal fluid β -amyloid1-42 levels in the differential diagnosis of Alzheimer’s disease - Systematic review and meta-analysis. Vol. 10, PLoS ONE. Public Library of Science; 2015.
7. Rivero-Santana A, Ferreira D, Perestelo-Pérez L, Westman E, Wahlund LO, Sarría A, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Differential Diagnosis between Alzheimer’s Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration: Systematic Review, HSROC Analysis, and Confounding Factors. Vol. 55, Journal of Alzheimer’s Disease. IOS Press; 2017. p. 625–44.
8. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer’s disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2016 Jun 1;15(7):673–84.
9. Burgio MI, Veronese N, Sarà D, Saccaro C, Masnata R, Vassallo G, et al. Markers for the detection of Lewy body disease versus Alzheimer’s disease in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. Vol. 36, Aging Clinical and Experimental Research. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2024.
10. Xiang C, Cong S, Tan X, Ma S, Liu Y, Wang H, et al. A meta-analysis of the diagnostic utility of biomarkers in cerebrospinal fluid in Parkinson’s disease. NPJ Parkinsons Dis. 2022 Dec 1;8(1).

11. Fink HA, Linskens EJ, Silverman PC, McCarten JR, Hemmy LS, Ouellette JM, et al. Accuracy of biomarker testing for neuropathologically defined Alzheimer disease in older adults with dementia: A systematic review. Vol. 172, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2020. p. 669–77.

Anexos

Anexo A. Estrategia de Búsqueda

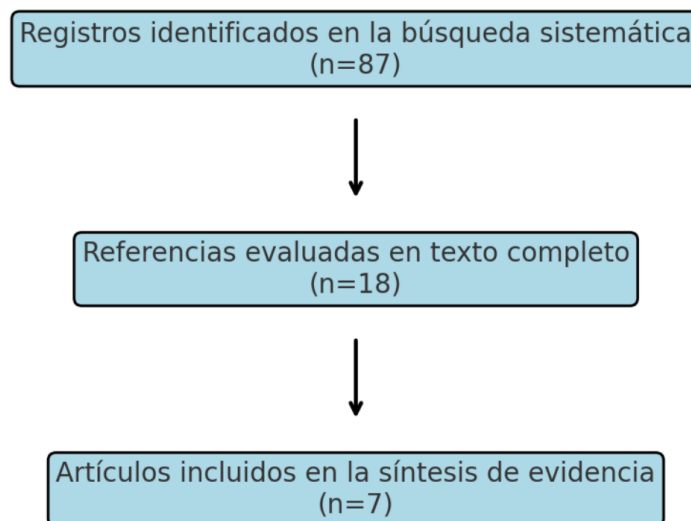
MEDLINE:

("Neurodegenerative Diseases"[Title/Abstract] OR "Parkinson Disease"[Title/Abstract] OR "Alzheimer Disease"[Title/Abstract] OR "Lewy Body Disease"[Title/Abstract] OR "Tauopathies"[Title/Abstract]) AND ("Biomarkers"[Title/Abstract] OR "Amyloid beta-Peptides"[Title/Abstract] OR "beta-Amyloid 1-42 peptide"[Title/Abstract] OR "tau Proteins"[Title/Abstract] OR "tau total"[Title/Abstract] OR "p-tau"[Title/Abstract] OR "tau p 181"[Title/Abstract]) AND "Cerebrospinal Fluid"[Title/Abstract]

Embase:

('neurodegenerative disease'/exp OR 'neurodegenerative disease' OR 'parkinson disease'/exp OR 'parkinson disease' OR 'alzheimer disease'/exp OR 'alzheimer disease' OR 'lewy body disease'/exp OR 'lewy body disease' OR 'tauopathy'/exp OR 'tauopathy') AND ('biomarker'/exp OR 'biomarker' OR 'amyloid beta peptide'/exp OR 'amyloid beta peptide' OR 'beta-amyloid 1-42 peptide':ab,ti OR 'tau protein'/exp OR 'tau protein' OR 'tau protein':ab,ti OR 'p-tau':ab,ti) AND ('cerebrospinal fluid'/exp OR 'cerebrospinal fluid' OR 'cerebrospinal fluid':ab,ti) AND ('differential diagnosis'/exp OR 'differential diagnosis' OR 'differential diagnosis':ab,ti) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim

Anexo B. Búsqueda Sistemática de la Literatura



Anexo C. Calificación AMSTAR 2

| Autor, Año/Item | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | Calificación Final |
|----------------------|----|----|----|------|----|----|------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|--------------------|
| Razmkhah, 2024 | Si | No | Si | Si | Si | Si | No | Si | No | No | No | No | No | NA | NA | NA | Criticamente Baja |
| Xiang, 2022 | Si | No | Si | Si | Si | Si | Si | Si | Si | No | Si | No | Si | Si | Si | Si | Baja |
| Rivero-Santana, 2016 | Si | No | Si | Si | Si | No | No | Si | Si | No | No | No | Si | Si | No | Si | Criticamente Baja |
| Olsson, 2016 | Si | Si | Si | Si | No | Si | No | Si | Si | No | No | No | Si | Si | No | Si | Criticamente Baja |
| Mo, 2015 | Si | No | Si | Si | No | Si | No | Si | Si | No | No | No | Si | Si | No | Si | Criticamente Baja |
| Burgio, 2024 | Si | Si | Si | P/Si | Si | Si | P/Si | Si | Si | No | Si | No | Si | Si | Si | Si | Baja |
| Fink, 2020 | Si | Si | No | P/Si | Si | No | No | P/Si | Si | No | No | NA | Si | Si | NA | Si | Baja |