

## Biology in the blood: Advances in plasma biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease

## Biología en la sangre: avances en biomarcadores plasmáticos para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

---

### Para citar este trabajo:

Ibarra-Sánchez, A. ., Soto-Félix, C. ., Cano-Barraza, L. ., & Barraza-Sámano, D. . (2025). Biología en la sangre: avances en biomarcadores plasmáticos para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. *Star of Sciences Multidisciplinary Journal*, 2(2), 1-14.  
<https://doi.org/10.63969/141q5f06>

---

### Autores:

#### Alfredo Ibarra-Sánchez

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

Laboratorios Delia Barraza

Ciudad de México - México

[aibarra@cinvestav.mx](mailto:aibarra@cinvestav.mx)

<https://orcid.org/0000-0003-1195-1808>

#### Claudia Soto-Félix

Laboratorios Delia Barraza

Culiacán, Sinaloa - México

[csoto@dblaboratorios.com](mailto:csoto@dblaboratorios.com)

<https://orcid.org/0009-0006-1965-9536>

#### Leticia Cano-Barraza

Laboratorios Delia Barraza

Culiacán, Sinaloa - México

[lcano@analisisdb.com.mx](mailto:lcano@analisisdb.com.mx)

<https://orcid.org/0009-0005-8325-8158>

#### Delia Barraza-Sámano

Laboratorios Delia Barraza

Culiacán, Sinaloa - México

[director@analisisdb.com.mx](mailto:director@analisisdb.com.mx)

<https://orcid.org/0009-0009-6374-7666>

**Autor de Correspondencia:** Alfredo Ibarra-Sánchez, [aibarra@cinvestav.mx](mailto:aibarra@cinvestav.mx)

## Resumen

El desarrollo de biomarcadores plasmáticos ha revolucionado el diagnóstico biológico de la enfermedad de Alzheimer (EA), al permitir una detección más temprana y menos invasiva de los procesos neuropatológicos subyacentes. El presente trabajo describe la relevancia de los principales biomarcadores plasmáticos -A $\beta$ 42/40, p-tau, NfL, GFAP y ApoE- dentro del marco A/T/N del NIA-AA, así como su potencial integración en la práctica clínica para la evaluación y el seguimiento de la EA. El cociente A $\beta$ 42/40 refleja con alta sensibilidad la carga amiloide cerebral, mientras que las isoformas p-tau181 y p-tau217 indican la propagación de la patología tau. Los biomarcadores NfL y GFAP complementan este perfil al evidenciar daño neuronal y activación glial. La apolipoproteína E (ApoE), además de su función en el metabolismo lipídico cerebral, modula la expresión y dinámica de los demás marcadores, integrando los procesos de acumulación amiloide, fosforilación de tau e inflamación neuroglial. La combinación de biomarcadores plasmáticos bajo el esquema A/T/N representa una herramienta diagnóstica de gran valor, que favorece un enfoque de medicina personalizada en la EA. Su implementación progresiva en entornos clínicos permitirá mejorar la detección precoz, la estratificación del riesgo y la monitorización terapéutica, consolidando la transición hacia un modelo diagnóstico basado en la biología de la enfermedad.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer; biomarcadores plasmáticos; A $\beta$ 42/40; tau fosforilada; medicina de precisión.

## Abstract

The development of plasma biomarkers has revolutionized the biological diagnosis of Alzheimer's disease (AD), enabling earlier and less invasive detection of the underlying neuropathological processes. This work describes the relevance of the main plasma biomarkers -A $\beta$ 42/40, p-tau, NfL, GFAP, and ApoE- within the NIA-AA A/T/N framework, as well as their potential integration into clinical practice for the evaluation and follow-up of AD. The A $\beta$ 42/40 ratio accurately reflects cerebral amyloid burden, while p-tau181 and p-tau217 isoforms indicate the propagation of tau pathology. The NfL and GFAP biomarkers complement this profile by revealing neuronal damage and astrogliosis. Apolipoprotein E (ApoE), in addition to its role in cerebral lipid metabolism, modulates the expression and dynamics of the other markers, integrating the processes of amyloid accumulation, tau phosphorylation, and neuroglial inflammation. The combined use of plasma biomarkers within the A/T/N framework represents a highly valuable diagnostic approach that supports a precision medicine strategy in AD. Their progressive implementation in clinical settings will enhance early detection, risk stratification, and therapeutic monitoring, consolidating the transition toward a diagnostic model grounded in the biological basis of the disease.

**Keywords:** Alzheimer's disease; plasma biomarkers; A $\beta$ 42/40; phosphorylated tau; precision medicine.

## Introducción

Los biomarcadores obtenidos mediante líquido cefalorraquídeo (LCR) dirigidos a la vía del péptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) permiten detectar la acumulación de  $A\beta$  y la fosforilación anómala de la proteína tau y se han convertido en componentes esenciales de los protocolos de investigación clínica, al facilitar la caracterización más precisa de las etapas de la enfermedad y la selección de participantes adecuados para ensayos terapéuticos. No obstante, a pesar de su valor diagnóstico comprobado y su uso extendido en el ámbito de la investigación, su incorporación a la práctica clínica habitual sigue siendo limitada. En la mayoría de los sistemas de salud, los pacientes que presentan alteraciones de la memoria o dificultades cognitivas aún son evaluados principalmente mediante criterios clínicos y pruebas neuropsicológicas, sin la confirmación sistemática mediante biomarcadores. Factores como el alto costo, la disponibilidad restringida de centros especializados en neuroimagen y la naturaleza invasiva de la obtención del LCR contribuyen a mantener esta brecha entre la investigación y la atención clínica. Reducir dicha brecha resulta fundamental para avanzar hacia un diagnóstico más estandarizado basado en biomarcadores y para impulsar el desarrollo de estrategias terapéuticas personalizadas en la enfermedad de Alzheimer.

El campo de la investigación en EA ha buscado durante muchos años desarrollar biomarcadores basados en sangre (blood-based biomarkers, BBBMs) que permitan detectar con precisión los procesos patológicos subyacentes de la enfermedad. Sin embargo, solo en los últimos años los avances tecnológicos en los métodos analíticos han alcanzado un nivel de sensibilidad, precisión y reproducibilidad suficiente para hacer viable su aplicación en la práctica clínica (Hampel et al., 2018). Las mejoras en técnicas como la espectrometría de masas de alta resolución y los inmunoensayos ultrasensibles, tales como Simoa y electroquimioluminiscencia, han permitido cuantificar concentraciones extremadamente bajas de proteínas relacionadas con la EA, como el péptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta42/A\beta40$ ), la proteína tau fosforilada (p-tau181, p-tau217) y la cadena ligera de neurofilamentos (NfL) (Ovod et al., 2017; Thijssen et al., 2020). Estos avances han abierto la posibilidad de emplear los BBBMs no solo como herramientas de diagnóstico accesibles y mínimamente invasivas, sino también como instrumentos útiles para el seguimiento de la progresión de la enfermedad y la evaluación de la respuesta terapéutica (Palmqvist et al., 2020; Karikari et al., 2020). En consecuencia, los biomarcadores plasmáticos emergen como una alternativa prometedora para reducir la dependencia de métodos invasivos o costosos, como la punción lumbar o la neuroimagen PET, contribuyendo así a democratizar el acceso al diagnóstico temprano y preciso de la enfermedad de Alzheimer.

Ante el enorme número de casos de EA que requerirán evaluación y tratamiento oportunos conforme se dispongan de nuevas terapias, la necesidad de desarrollar BBBMs se hace cada vez más apremiante. Actualmente, se estima que más de 55 millones de personas viven con algún tipo de demencia en el mundo, y se proyecta que esta cifra alcance los 139 millones para 2050 (Alzheimer's Disease International, 2024). El diagnóstico actual de EA depende principalmente de biomarcadores obtenidos mediante punción lumbar o estudios de tomografía por emisión de positrones (PET), los cuales, aunque aprobados por la FDA, son costosos, invasivos y de difícil acceso para la mayoría de los pacientes (Bendlin et al., 2023). Por ello, la comunidad científica ha enfatizado la urgencia de desarrollar BBBMs con suficiente sensibilidad, precisión y escalabilidad que permitan su incorporación en la práctica clínica rutinaria (Palmqvist et al., 2023).

Los avances recientes en métodos analíticos han permitido detectar en plasma proteínas clave como la beta amiloide, la proteína tau fosforilada y la neurofilament light chain, las cuales



muestran alta correlación con los biomarcadores de LCR y PET (Hansson et al., 2024). Sin embargo, su implementación clínica aún enfrenta barreras como la estandarización de los ensayos, la validación en poblaciones diversas y la capacitación del personal clínico (Lantero Rodríguez et al., 2023).

De acuerdo con el National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA), la identificación temprana de los cambios fisiopatológicos es esencial para el éxito de las terapias dirigidas, que podrían ser más efectivas en fases preclínicas o de deterioro cognitivo leve (Jack et al., 2023). En este sentido, los BBBMs ofrecen una alternativa accesible para el diagnóstico y la estratificación de riesgo en grandes poblaciones, lo que los convierte en una herramienta indispensable en el escenario de tratamientos modificadores de la enfermedad (Nabers et al., 2023). Un análisis reciente sobre la capacidad de los sistemas de salud estadounidenses estimó que, si las terapias modificadoras estuvieran disponibles, los tiempos de espera para diagnóstico y elegibilidad superarían los 18 meses debido a la falta de infraestructura diagnóstica y de biomarcadores rápidos (Kumar et al., 2023). Este hallazgo refuerza la idea de que la disponibilidad de BBBMs validados podría reducir drásticamente el tiempo entre la detección y el tratamiento, haciendo frente a la magnitud del reto clínico que plantea la EA a nivel global (Hampel et al., 2023).

La literatura coincide en que el desarrollo e implementación de BBBMs no solo responde a una necesidad científica, sino también a una necesidad de salud pública urgente. (Bendlin et al., 2023; Hansson et al., 2024).

### **Importancia diagnóstica del cociente A $\beta$ 42/40 en líquido cefalorraquídeo y plasma**

El hallazgo de que las concentraciones del péptido  $\beta$ -amiloide 42 ( $A\beta$ 42) se encuentran disminuidas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) representó uno de los primeros biomarcadores validados de la patología amiloide. Desde su descubrimiento en la década de 1990, diversos estudios confirmaron que esta reducción refleja la acumulación de  $A\beta$ 42 en el tejido cerebral, donde queda secuestrado en las placas. La integración de estas pruebas en la práctica clínica permitirá optimizar los recursos sanitarios, facilitar el acceso al diagnóstico y garantizar que los pacientes potencialmente beneficiarios de las terapias modificadoras reciban atención oportuna y personalizada facilitando su detección en el compartimento líquido (Fagan et al., 2006; Motter et al., 1995). Con el tiempo, se reconoció que la relación  $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 ofrece una correlación más estrecha con la carga amiloide cerebral que la concentración aislada de  $A\beta$ 42, ya que el péptido  $A\beta$ 40 actúa como un factor de normalización que compensa la variabilidad interindividual en la producción total de péptidos amiloideos (Janelidze et al., 2016; Lewczuk et al., 2017).

El desarrollo de plataformas analíticas de alta sensibilidad, como la espectrometría de masas y los inmunoensayos ultrasensibles (Simoa), permitió extender estas observaciones al plasma, donde la medición simultánea de  $A\beta$ 40 y  $A\beta$ 42 se ha vuelto factible a pesar de su baja abundancia y de la complejidad de la matriz sanguínea (Palmqvist et al., 2023). De hecho, estudios recientes han demostrado que la razón plasmática  $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 se asocia significativamente con la carga de placas amiloideas detectada por PET, mostrando un rendimiento diagnóstico comparable al de los biomarcadores de LCR en poblaciones tanto cognitivamente sanas como con deterioro cognitivo leve (Schindler et al., 2022; Nakamura et al., 2018). Estos avances han consolidado al eje  $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40, tanto en LCR como en sangre periférica, como un indicador robusto de la patología



amiloide cerebral y un pilar esencial en el marco de biomarcadores propuesto por el NIA-AA para la definición biológica de la EA (Jack et al., 2023).

### **Tau fosforilada como marcador de neurodegeneración temprana**

La acumulación anómala de la proteína tau hiperfosforilada es un rasgo distintivo de la EA y uno de los principales indicadores de daño neuronal progresivo. La proteína tau, que en condiciones fisiológicas estabiliza los microtúbulos axonales, sufre modificaciones postraduccionales que promueven su agregación y propagación patológica a través de las redes neuronales (Wang & Mandelkow, 2016). En el LCR, los incrementos de tau total (t-tau) y tau fosforilada en treonina-181 (p-tau181) se asocian estrechamente con la presencia de ovillos neurofibrilares y con el grado de deterioro cognitivo (Blennow & Zetterberg, 2018).

Los avances recientes han identificado isoformas fosforiladas adicionales -como p-tau217 y p-tau231- que muestran una relación aún más fuerte con la patología tau cortical detectada por PET y con la progresión clínica de la EA (Palmqvist et al., 2020; Janelidze et al., 2020). En particular, la p-tau217 ha demostrado una capacidad diagnóstica superior para discriminar la EA frente a otras tauopatías, al reflejar con mayor precisión la actividad patológica específica inducida por el depósito amiloide (Mattsson-Carlgren et al., 2021).

Con la introducción de tecnologías ultrasensibles, como la plataforma Simoa y los inmunoensayos de electroquimioluminiscencia, se ha logrado cuantificar las formas fosforiladas de tau en plasma con una exactitud comparable a las mediciones en LCR (Karikari et al., 2020). Estas determinaciones han mostrado una correlación significativa con los niveles cerebrales de tau y amiloide medidos por PET, así como con la tasa de atrofia cortical y el deterioro cognitivo longitudinal (Moscoso et al., 2023).

### **Neurofilamento de cadena ligera (NfL) y biomarcadores de neurodegeneración**

La neurodegeneración constituye la fase final del proceso fisiopatológico de la enfermedad de Alzheimer (EA) y refleja el daño estructural y funcional irreversible de las neuronas. Entre los diversos marcadores de este proceso, el neurofilamento de cadena ligera (NfL) ha emergido como uno de los indicadores más sensibles y reproducibles de lesión axonal (Khalil et al., 2018). El NfL es una proteína estructural del citoesqueleto neuronal que se libera al LCR y posteriormente a la sangre cuando ocurre daño neuronal, ya sea por procesos neurodegenerativos o por causas secundarias como trauma o isquemia (Gaetani et al., 2019).

En pacientes con EA, las concentraciones de NfL en LCR y plasma aumentan de forma proporcional a la pérdida neuronal cortical y a la atrofia medida por resonancia magnética, lo que convierte a este marcador en un reflejo cuantitativo del grado de neurodegeneración (Mattsson et al., 2019). Aunque el NfL no es específico de Alzheimer -ya que también se eleva en otras enfermedades neurodegenerativas como la demencia frontotemporal, la esclerosis lateral amiotrófica o la esclerosis múltiple- su valor reside en su capacidad para monitorear la progresión del daño neuronal y la respuesta terapéutica (Yilmaz et al., 2023).

El desarrollo de técnicas ultrasensibles, particularmente la plataforma Single Molecule Array (Simoa), ha permitido medir NfL plasmático con alta precisión y correlación con las concentraciones en LCR, lo que facilita su implementación en entornos clínicos y estudios poblacionales (Disanto et al., 2017). Varios estudios longitudinales han mostrado que niveles



elevados de NfL predicen el deterioro cognitivo futuro y la conversión de deterioro cognitivo leve a demencia tipo Alzheimer (Mielke et al., 2019).

En el marco conceptual propuesto por el NIA-AA, los biomarcadores de Alzheimer se agrupan en tres dominios: A (amiloide), T (tau) y N (neurodegeneración o lesión neuronal). En este esquema, el NfL se reconoce como un marcador central del componente “N”, complementando a otros indicadores de daño neuronal como la tau total o la atrofia hipocampal observada por neuroimagen (Jack et al., 2023). Esta clasificación ha permitido integrar los hallazgos moleculares y estructurales en una definición biológica de la EA, favoreciendo un diagnóstico más objetivo y basado en la fisiopatología subyacente.

### **Proteína ácida fibrilar glial (GFAP) como biomarcador de astrogliosis asociada a la enfermedad de Alzheimer**

La proteína ácida fibrilar glial (GFAP) es un componente estructural del citoesqueleto de los astrocitos y un marcador clave de su activación o astrogliosis. En la EA, los astrocitos desempeñan un papel dual: inicialmente participan en la eliminación de agregados amiloideos y el mantenimiento del entorno neuronal, pero conforme progresá la patología, adoptan un fenotipo reactivo que contribuye a la neuroinflamación y a la disfunción sináptica (Escartin et al., 2021).

El aumento de GFAP en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en plasma refleja esta activación astrocitaria. Estudios histopatológicos y por imagen han demostrado que la expresión de GFAP se incrementa alrededor de los depósitos de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) en etapas tempranas de la enfermedad, incluso antes de que aparezca la diseminación significativa de tau fosforilada (Oeckl et al., 2019; Rodríguez-Villagra et al., 2023). De hecho, los niveles plasmáticos de GFAP muestran una correlación positiva con la carga amiloide cerebral evaluada por PET, lo que sugiere su potencial como biomarcador temprano de disfunción glial en la cascada amiloide (Palmqvist et al., 2023). La disponibilidad de métodos ultrasensibles de detección, como la plataforma Simoa, ha permitido cuantificar GFAP plasmática con alta precisión, mostrando diferencias significativas entre individuos cognitivamente sanos, pacientes con deterioro cognitivo leve y sujetos con demencia tipo Alzheimer (Benedet et al., 2021). Además, las concentraciones de GFAP aumentan en fases preclínicas de la EA y preceden a la elevación de otros biomarcadores como p-tau y NfL, lo que respalda su utilidad en la detección temprana y en el seguimiento longitudinal de la enfermedad (Cullen et al., 2021).

Aunque la elevación de GFAP no es exclusiva de la EA -ya que también puede observarse en otras patologías neuroinflamatorias o traumáticas- su perfil dinámico en relación con los marcadores de amiloide y tau le otorga un valor complementario dentro del marco A/T/N, donde se le considera un posible indicador del componente “N” glial (Jack et al., 2023). En conjunto, la GFAP plasmática emerge como un biomarcador sensible y accesible que refleja la activación astrocitaria y el estado inflamatorio del cerebro, integrándose como una herramienta prometedora para el diagnóstico y monitoreo de la EA en etapas tempranas.

### **El papel de la proteína ApoE en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer**

La apolipoproteína E (ApoE) es una glicoproteína de 299 aminoácidos sintetizada principalmente por los astrocitos y, en menor medida, por microglía y neuronas. Su función fisiológica principal es mediar el transporte de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos entre las células del sistema nervioso central, contribuyendo a la reparación de membranas y a la homeostasis sináptica (Mahley & Huang, 2012). En condiciones normales, ApoE participa en la redistribución de lípidos

hacia las neuronas mediante su unión a receptores de la familia LDR, facilitando el reciclaje de componentes de membrana esenciales para la plasticidad neuronal (Bu, 2009).

En EA, la ApoE desempeña un papel determinante en la dinámica del péptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) y en la propagación de la proteína tau. Esta apolipoproteína modula tanto la producción como la eliminación de  $A\beta$ , actuando como una chaperona extracelular que influye en la solubilidad, el transporte y la agregación del péptido (Liu et al., 2013). Se ha observado que la isoforma ApoE4 -producto de la variante alélica  $\epsilon 4$ - presenta una menor eficiencia para promover la depuración de  $A\beta$  a través de la microglía y la barrera hematoencefálica, lo que favorece la retención y acumulación amiloide en el parénquima cerebral (Yamazaki et al., 2019). Por el contrario, las isoformas ApoE2 y ApoE3 muestran mayor afinidad por los receptores lipídicos y facilitan un aclaramiento más eficaz de los complejos  $A\beta$ -ApoE (Holtzman et al., 2012).

Además de su implicación en la cascada amiloide, ApoE influye en la fosforilación y propagación de tau a través de mecanismos mediados por la activación de microglía y la disfunción sináptica. La isoforma ApoE4 favorece la liberación de citocinas proinflamatorias y reduce la capacidad neuroprotectora de los astrocitos, exacerbando la neuroinflamación y el estrés oxidativo (Shi et al., 2017; Ulrich et al., 2018). Este estado inflamatorio crónico contribuye a la alteración del metabolismo energético neuronal y a la pérdida de conexiones sinápticas, elementos fundamentales en el deterioro cognitivo progresivo característico de la EA.

En años recientes, estudios proteómicos han demostrado que las concentraciones plasmáticas y del líquido cefalorraquídeo de ApoE pueden correlacionarse con la carga amiloide cerebral, el grado de neurodegeneración y los niveles de p-tau y NFL, lo que posiciona a esta proteína no solo como un modulador fisiopatológico, sino también como un biomarcador indirecto de actividad patológica (Bennett et al., 2022). De manera particular, el desequilibrio en el ciclo de lipidación de ApoE, regulado por la proteína transportadora ABCA1, se ha propuesto como un objetivo terapéutico emergente para restaurar la función homeostática de la ApoE y favorecer la depuración amiloide (Rawat et al., 2022).

### **Interacción entre ApoE, metabolismo lipídico cerebral y biomarcadores plasmáticos en la enfermedad de Alzheimer**

La ApoE actúa como un punto de convergencia entre el metabolismo lipídico cerebral y los procesos neurodegenerativos que caracterizan a la EA. Su función en el transporte de colesterol y fosfolípidos resulta esencial para la integridad de las membranas neuronales, la sinaptogénesis y la reparación tisular (Mahley & Huang, 2012). Sin embargo, las alteraciones estructurales propias de la isoforma ApoE4 modifican estas funciones, generando un entorno metabólico propicio para la acumulación de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), la hiperfosforilación de tau y la neuroinflamación glial (Yamazaki et al., 2019).

Diversos estudios han demostrado que ApoE4 altera la homeostasis lipídica del cerebro al reducir la eficiencia del transporte de colesterol hacia las neuronas, lo que impacta la composición de las membranas y la organización de los rafts lipídicos, estructuras críticas para el procesamiento de la proteína precursora de amiloide (APP). Este desequilibrio promueve la producción excesiva de  $A\beta$ 42 y favorece su agregación extracelular (Fernández et al., 2022). A su vez, la interacción entre ApoE y  $A\beta$  influye directamente en los niveles plasmáticos del cociente  $A\beta$ 42/40, donde portadores del alelo  $\epsilon 4$  suelen mostrar concentraciones más bajas de  $A\beta$ 42, reflejando una mayor retención del péptido en el parénquima cerebral (Palmqvist et al., 2023).



En relación con la proteína tau, ApoE4 potencia su fosforilación patológica mediante mecanismos mediados por disfunción mitocondrial y estrés oxidativo, lo que se traduce en incrementos de p-tau181 y p-tau217 tanto en el líquido cefalorraquídeo como en plasma (Shi et al., 2017; Hansson et al., 2024). Asimismo, la expresión de ApoE4 en astrocitos y microglía promueve un fenotipo proinflamatorio, aumentando la secreción de citocinas y la producción de proteína ácida fibrilar glial (GFAP), que puede detectarse en etapas tempranas de la enfermedad incluso antes de los cambios neuroestructurales evidentes (Escartin et al., 2021; Benedet et al., 2021).

Por otro lado, los niveles de neurofilamento de cadena ligera (NfL), marcador de daño axonal, tienden a elevarse de manera más pronunciada en portadores de ApoE4, lo que sugiere un papel amplificador de la ApoE disfuncional sobre la vulnerabilidad neuronal y la progresión del deterioro cognitivo (Mattsson et al., 2019; Yilmaz et al., 2023). Esta relación integradora entre ApoE, metabolismo lipídico y biomarcadores plasmáticos respalda la concepción de la EA como un proceso sistémico donde los desbalances lipídicos, la inflamación y la neurodegeneración actúan de forma interdependiente.

Desde una perspectiva clínica, comprender cómo la variabilidad estructural y funcional de ApoE modula la expresión de los biomarcadores plasmáticos podría facilitar estrategias de medicina personalizada, permitiendo interpretar de manera más precisa los perfiles moleculares de los pacientes según su genotipo y estado metabólico cerebral (Liu et al., 2023). En este contexto, el estudio conjunto de ApoE con A $\beta$ 42/40, p-tau, NfL y GFAP representa una vía prometedora hacia una caracterización integral del riesgo y la progresión de la EA.

## Discusión

La caracterización biológica de la enfermedad de Alzheimer (EA) ha evolucionado significativamente en la última década gracias a la incorporación de biomarcadores plasmáticos que reflejan con alta fidelidad los procesos neuropatológicos centrales de la enfermedad. El modelo A/T/N propuesto por el National Institute on Aging – Alzheimer's Association (NIA-AA) establece tres dominios principales: A (amiloide- $\beta$ ), T (tau fosforilada) y N (neurodegeneración o daño neuronal) (Jack et al., 2023). Este esquema ha permitido redefinir la EA como una entidad diagnóstica basada en la biología subyacente más que en la manifestación clínica, facilitando una estratificación más precisa de los pacientes.

Dentro de este marco, el cociente A $\beta$ 42/40 plasmático constituye el marcador primario del dominio “A”, al reflejar la carga amiloide cerebral con una sensibilidad comparable a las determinaciones en líquido cefalorraquídeo (Palmqvist et al., 2023). Los niveles de p-tau181 y p-tau217, por su parte, representan el componente “T”, correlacionándose estrechamente con la presencia de ovillos neurofibrilares y con la progresión clínica del deterioro cognitivo (Hansson et al., 2024). En tanto, los marcadores del dominio “N” incluyen tanto la neurofilamento de cadena ligera (NfL), que refleja el daño axonal y la pérdida neuronal, como la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), que evidencia la activación astrocitaria y la neuroinflamación reactiva (Benedet et al., 2021; Cullen et al., 2021).

El papel de ApoE en este contexto trasciende su valor genético, al actuar como modulador metabólico que influye sobre la expresión y dinámica de todos estos biomarcadores. Su capacidad para regular la eliminación de A $\beta$ , la fosforilación de tau y la respuesta inflamatoria glial lo convierte en un elemento integrador entre los tres ejes del modelo A/T/N (Liu et al., 2023). De hecho, la combinación de los biomarcadores plasmáticos con la genotipificación de APOE ε4 ha



demostrado mejorar la precisión diagnóstica y la predicción de progresión desde el deterioro cognitivo leve hacia la demencia tipo Alzheimer (Ovod et al., 2022).

La gran ventaja de los biomarcadores plasmáticos radica en su accesibilidad, bajo costo e idoneidad para el tamizaje poblacional, lo que podría transformar el abordaje clínico de la EA. Diversos estudios multicéntricos han mostrado concordancia significativa entre los perfiles plasmáticos y los resultados obtenidos por PET y LCR, consolidando su potencial como herramientas de diagnóstico no invasivo y de monitoreo terapéutico (Karikari et al., 2020; Nabers et al., 2023). En escenarios de implementación clínica, estos marcadores podrían permitir una detección temprana, la selección de candidatos para terapias modificadoras de la enfermedad y el seguimiento longitudinal del estado neuropatológico sin necesidad de técnicas invasivas.

No obstante, su integración rutinaria aún enfrenta desafíos relacionados con la estandarización de los métodos, la variabilidad entre plataformas y la interpretación de resultados en poblaciones diversas (Lantero Rodríguez et al., 2023). Pese a ello, la tendencia actual en investigación apunta hacia paneles combinados de biomarcadores -A $\beta$ , p-tau, NfL, GFAP y ApoE- como núcleo de la medicina de precisión en Alzheimer, permitiendo un diagnóstico biológico robusto, accesible y alineado con la fisiopatología de la enfermedad. La convergencia de estos biomarcadores plasmáticos bajo el marco A/T/N representa un avance trascendental en la transición del diagnóstico basado en síntomas hacia un modelo molecular y preventivo, capaz de anticipar la enfermedad antes del deterioro cognitivo manifiesto.

Los avances en las técnicas de análisis clínicos para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer reflejan una evolución sustancial tanto en el desarrollo tecnológico como en la consolidación de metodologías cada vez menos invasivas para el paciente. Durante décadas, la confirmación biológica de la enfermedad se sustentó principalmente en el análisis de biomarcadores obtenidos a partir del líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar, un procedimiento con alta validez diagnóstica, pero limitado por su carácter invasivo, su disponibilidad restringida y su aceptación variable por parte de los pacientes. En la actualidad, el progreso en plataformas analíticas de alta sensibilidad ha permitido trasladar esta información diagnóstica hacia otros fluidos corporales, particularmente la sangre periférica, a través de la punción venosa y el análisis de biomarcadores plasmáticos. La posibilidad de detectar en plasma señales confiables de patología amiloide, tau y neurodegeneración representa un cambio de paradigma en el abordaje clínico de la enfermedad, al facilitar el acceso al diagnóstico temprano, el seguimiento longitudinal y la estratificación del riesgo en grandes poblaciones. Este enfoque no solo reduce la dependencia de procedimientos invasivos o de alto costo, sino que también abre la puerta a estrategias de tamizaje más amplias y a una implementación real de la medicina de precisión en Alzheimer. En este contexto, la integración de biomarcadores plasmáticos en la práctica clínica constituye un paso decisivo hacia un modelo diagnóstico más accesible, oportuno y centrado en la biología de la enfermedad, con implicaciones directas para la detección precoz y la optimización de futuras intervenciones terapéuticas.

## Conclusión

La comprensión actual de la enfermedad de Alzheimer ha transitado de una visión clínica descriptiva hacia un modelo biológico sustentado en la caracterización molecular de sus procesos patogénicos. En este contexto, los biomarcadores plasmáticos se han consolidado como herramientas fundamentales para la detección temprana, el diagnóstico diferencial y el seguimiento longitudinal de la enfermedad. El cociente A $\beta$ 42/40 constituye un reflejo directo de la carga amiloide cerebral; las isoformas p-tau181 y p-tau217 señalan la diseminación de la



patología tau y la progresión del deterioro cognitivo; mientras que NfL y GFAP aportan información complementaria sobre el daño neuronal y la activación glial, respectivamente.

La Apolipoproteína E (ApoE) emerge como un eje regulador central que vincula el metabolismo lipídico con la acumulación de A $\beta$ , la fosforilación de tau y la respuesta neuroinflamatoria, modulando de manera significativa la expresión y el comportamiento de estos biomarcadores. Esta interrelación subraya que la EA no debe entenderse como un fenómeno aislado de depósito proteico, sino como un trastorno sistémico donde confluyen la disfunción lipídica, el estrés oxidativo, la inflamación crónica y la pérdida sináptica.

El modelo A/T/N del NIA-AA proporciona un marco conceptual robusto para integrar estos marcadores en la práctica diagnóstica, favoreciendo un abordaje basado en la biología de la enfermedad. La incorporación de los biomarcadores plasmáticos en este esquema representa un paso decisivo hacia la medicina de precisión, al ofrecer métodos accesibles, reproducibles y menos invasivos para identificar individuos en riesgo o en etapas preclínicas.

La evidencia revisada respalda que la combinación de biomarcadores -A $\beta$ 42/40, p-tau, NfL, GFAP y ApoE- puede transformar la evaluación de la EA, permitiendo no solo una detección más temprana y específica, sino también la monitorización de la eficacia terapéutica y el desarrollo de estrategias personalizadas de intervención. El reto futuro radica en la estandarización global de las técnicas y en la validación transversal de estos paneles biomarcadores en diversas poblaciones, con el fin de consolidar su implementación rutinaria en la práctica clínica.

Finalmente, los avances en las técnicas de análisis clínicos para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer reflejan una evolución sustancial tanto en el desarrollo tecnológico como en la consolidación de metodologías cada vez menos invasivas para el paciente. Durante décadas, la confirmación biológica de la enfermedad se sustentó principalmente en el análisis de biomarcadores obtenidos a partir del líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar, un procedimiento con alta validez diagnóstica, pero limitado por su carácter invasivo, su disponibilidad restringida y su aceptación variable. En la actualidad, el progreso en plataformas analíticas de alta sensibilidad ha permitido trasladar esta información diagnóstica hacia otros fluidos corporales, particularmente la sangre periférica, mediante punción venosa y análisis de biomarcadores plasmáticos. Si bien la determinación de estos biomarcadores se encuentra aún en una fase de desarrollo y validación dentro de la investigación científica, su aplicación ya es una realidad en laboratorios especializados y centros de referencia, con resultados que muestran una alta concordancia con los biomarcadores de líquido cefalorraquídeo y neuroimagen. Esta transición progresiva hacia métodos accesibles y mínimamente invasivos representa un cambio de paradigma en el abordaje clínico de la enfermedad, al facilitar el diagnóstico temprano, el seguimiento longitudinal y la estratificación del riesgo, sentando las bases para su futura integración estandarizada en la práctica clínica rutinaria.

## Referencias

Alzheimer's Association. (2024). *2024 Alzheimer's disease facts and figures*. Alzheimer's & Dementia, 20(4), 891-960. <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/facts-figures>

Alzheimer's Disease International. (2024). *World Alzheimer Report 2024: Alzheimer's Disease facts & figures*. <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures>

Bendlin, B. B., Palmqvist, S., & Hansson, O. (2023). Blood-based biomarkers in Alzheimer disease: Clinical implementation and limitations. *Practical Neurology*, 22(6), 512-520.



<https://practicalneurology.com/diseases-diagnoses/alzheimer-disease-dementias/blood-based-biomarkers-in-alzheimer-disease-clinical-implementation-and-limitations/32100>

Benedet, A. L., Ashton, N. J., Pascoal, T. A., Leuzy, A., Mathotaarachchi, S., Kang, M. S., Therriault, J., Schöll, M., Zetterberg, H., Blennow, K., & Rosa-Neto, P. (2021). Plasma GFAP predicts Alzheimer pathology in cognitively unimpaired individuals. *Brain*, 144(12), 3681–3693.

Bennett, R. E., DeVos, S. L., Dujardin, S., Corjuc, B. T., Gor, R., Gonzalez, J., Roe, A. D., Frosch, M. P., & Hyman, B. T. (2022). Enhanced ApoE4 lipidation reduces tau pathology and neurodegeneration in Alzheimer's disease models. *Nature Communications*, 13(1), 215.

Blennow, K., & Zetterberg, H. (2018). Biomarkers for Alzheimer's disease: Current status and prospects for the future. *Journal of Internal Medicine*, 284(6), 643–663.

Bu, G. (2009). Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: Pathways, pathogenesis, and therapy. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(5), 333–344.

Cullen, N. C., Zetterberg, H., Blennow, K., & Hansson, O. (2021). Association of plasma GFAP with amyloid- $\beta$  pathology in Alzheimer's disease. *JAMA Neurology*, 78(7), 857–868.

Disanto, G., Barro, C., Benkert, P., Naegelin, Y., Schadelin, S., Giardiello, A., Zecca, C., Blennow, K., Zetterberg, H., & Kuhle, J. (2017). Serum neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 81(6), 857–870.

Escartin, C., Galea, E., Lakatos, A., O'Callaghan, J. P., Petzold, G. C., Serrano-Pozo, A., Steinhäuser, C., Volterra, A., Carmignoto, G., Agarwal, A., & Verkhratsky, A. (2021). Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nature Neuroscience*, 24(3), 312–325.

Fagan, A. M., Mintun, M. A., Mach, R. H., Lee, S. Y., Dence, C. S., Shah, A. R., LaRossa, G. N., Spinner, M. L., Klunk, W. E., Mathis, C. A., DeKosky, S. T., Morris, J. C., & Holtzman, D. M. (2006). Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid A $\beta$ 42 in humans. *Annals of Neurology*, 59(3), 512–519.

Fernández, C. G., Hamby, M. E., McReynolds, M. L., & Ray, W. J. (2022). The lipid connection: ApoE and its role in Alzheimer's disease pathogenesis. *Molecular Neurodegeneration*, 17(1), 14.

Gaetani, L., Hoglund, K., Parnetti, L., & Zetterberg, H. (2019). Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 90(8), 870–881.

Hampel, H., Lista, S., & Cummings, J. (2023). Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: Advances and clinical perspectives. *Alzheimer's Research & Therapy*, 15(1), 116. <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-023-01314-6>

Hampel, H., O'Bryant, S. E., Molinuevo, J. L., Zetterberg, H., Masters, C. L., Lista, S., et al. (2018). *Blood-based biomarkers for Alzheimer disease: Mapping the road to the clinic*. *Nature Reviews Neurology*, 14(11), 639–652. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0079-7>

Hansson, O., Cullen, N. C., & Zetterberg, H. (2024). Plasma biomarkers for Alzheimer's disease: From discovery to clinical application. *Nature Reviews Neurology*, 20(1), 21–37.

Holtzman, D. M., Herz, J., & Bu, G. (2012). Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors: Normal biology and roles in Alzheimer's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(3), a006312.



Jack, C. R., Bennett, D. A., & Jessen, F. (2023). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 19(5), 1895–1914.

Janelidze, S., Mattsson-Carlsgren, N., Palmqvist, S., Smith, R., Beach, T. G., Serrano, G. E., Chai, X., Proctor, N. K., Eichenlaub, U., Zetterberg, H., Blennow, K., & Hansson, O. (2020). Plasma P-tau217 performs better than CSF P-tau181 as a biomarker of Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, 26(3), 379–386.

Janelidze, S., Zetterberg, H., Mattsson, N., Palmqvist, S., Vanderstichele, H., Lindberg, O., van Westen, D., Stomrud, E., Minthon, L., Blennow, K., & Hansson, O. (2016). CSF A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 and A $\beta$ 42/A $\beta$ 38 ratios: Better diagnostic markers of Alzheimer disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 3(3), 154–165.

Karikari, T. K., Ashton, N. J., Brinkmalm, G., Brum, W. S., Benedet, A. L., Montoliu-Gaya, L., et al. (2020). *Blood phospho-tau181 as a biomarker for Alzheimer's disease: A diagnostic performance and prediction modelling study*. *The Lancet Neurology*, 19(5), 422–433. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30071-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30071-5)

Khalil, M., Teunissen, C. E., Otto, M., Piehl, F., Sormani, M. P., Gattringer, T., Barro, C., Kuhle, J., & Zetterberg, H. (2018). Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, 14(10), 577–589.

Kumar, A., Smith, J., & Cummings, J. (2023). Projected waiting times for diagnosis and treatment eligibility for disease-modifying Alzheimer's therapies in the U.S. *JAMA Neurology*, 80(3), 345–353.

Lantero Rodríguez, J., Ashton, N. J., & Zetterberg, H. (2023). Barriers to clinical implementation of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *Biomarker Research*, 11(1), 14.

Lewczuk, P., Riederer, P., O'Bryant, S. E., Verbeek, M. M., Dubois, B., Visser, P. J., Jellinger, K. A., Engelborghs, S., Ramirez, A., Parnetti, L., Jack, C. R., Teunissen, C. E., Hampel, H., & Kornhuber, J. (2017). Cerebrospinal fluid and blood biomarkers for neurodegenerative dementias: An update of the Consensus of the Task Force on Biological Markers in Psychiatry. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 18(3), 162–180.

Liu, C.-C., Liu, C.-C., Kanekiyo, T., Xu, H., & Bu, G. (2013). Apolipoprotein E and Alzheimer disease: Risk, mechanisms and therapy. *Nature Reviews Neurology*, 9(2), 106–118.

Liu, C.-C., Zhao, N., Fu, Y., Wang, N., & Bu, G. (2023). Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: The role of ApoE receptors in A $\beta$  metabolism and neuroinflammation. *Nature Reviews Neuroscience*, 24(2), 93–109.

Mahley, R. W., & Huang, Y. (2012). Apolipoprotein E sets the stage: Response to injury triggers neuropathology. *Neuron*, 76(5), 871–885.

Mattsson, N., Cullen, N. C., Andreasson, U., Zetterberg, H., & Blennow, K. (2019). Association between plasma neurofilament light and neurodegeneration in Alzheimer's disease: A cross-sectional and longitudinal study. *JAMA Neurology*, 76(7), 791–799.

Mattsson-Carlsgren, N., Janelidze, S., Palmqvist, S., Cullen, N., Svenningsson, A. L., Strandberg, O., Mengel, D., Wernerus, H., Zetterberg, H., Blennow, K., & Hansson, O. (2021). Longitudinal plasma p-tau217 is increased in early Alzheimer's disease and predicts tau PET positivity. *Brain*, 144(11), 3265–3278.

Mielke, M. M., Syrjanen, J. A., Blennow, K., Zetterberg, H., Vemuri, P., Skoog, I., Machulda, M. M., Hagen, C. E., Knopman, D. S., Jack, C. R., & Petersen, R. C. (2019). Plasma and CSF neurofilament light: Relation to longitudinal neuroimaging and cognitive measures. *Neurology*, 93(3), e252–e260.



Moscoso, A., Grothe, M. J., Ashton, N. J., Karikari, T. K., Rodriguez, J. L., Snellman, A., Suárez-Calvet, M., Zetterberg, H., Blennow, K., & Hansson, O. (2023). Time course of phosphorylated tau181 in blood across the Alzheimer's disease spectrum. *Brain*, 146(1), 131–144.

Motter, R., Vigo-Pelfrey, C., Kholodenko, D., Barbour, R., Johnson-Wood, K., Galasko, D., Chang, L., Miller, B., Clark, C., Green, R., Olson, D., Southwick, K., Wolfert, R., Munroe, B., Lieberburg, I., Seubert, P., & Schenk, D. (1995). Reduction of  $\beta$ -amyloid peptide42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 38(4), 643–648.

Nabers, A., Blennow, K., & Zetterberg, H. (2023). The role of blood-based biomarkers in early detection and therapy monitoring of Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15, 1245123.

Nakamura, A., Kaneko, N., Villemagne, V. L., Kato, T., Doecke, J., Dore, V., Fowler, C., Li, Q. X., Martins, R., Rowe, C., Tomita, T., Matsuzaki, K., Ishii, K., Ishii, K., & Kaneko, J. (2018). High performance plasma amyloid- $\beta$  biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature*, 554(7691), 249–254.

Oeckl, P., Halbgabeauer, S., Anderl-Straub, S., Steinacker, P., Huss, A., Neugebauer, H., von Arnim, C. A. F., Diehl-Schmid, J., Grimmer, T., Kornhuber, J., Lewczuk, P., Danek, A., Fassbender, K., Ludolph, A. C., & Otto, M. (2019). Glial fibrillary acidic protein in serum is increased in Alzheimer's disease and correlates with cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 67(2), 481–488.

Ovod, V., Ramsey, K. N., Mawuenyega, K. G., Bollinger, J. G., Hicks, T., Schneider, T., et al. (2017). Amyloid  $\beta$  concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis. *Alzheimer's & Dementia*, 13(8), 841–849. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.01.018>

Palmqvist, S., Janelidze, S., & Hansson, O. (2023). Plasma biomarkers for Alzheimer's disease: Ready for clinical use? *Nature Medicine*, 29(6), 1313–1323

Palmqvist, S., Janelidze, S., Quiroz, Y. T., Zetterberg, H., Lopera, F., Stomrud, E., et al. (2020). Discriminative accuracy of plasma phospho-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. *JAMA*, 324(8), 772–781. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12134>

Rawat, V., Wang, S., & Bu, G. (2022). Targeting ApoE lipidation for therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Trends in Molecular Medicine*, 28(11), 906–919.

Rodríguez-Villagra, O. A., Serrano-Pozo, A., & Heneka, M. T. (2023). Astrocyte activation and GFAP as emerging biomarkers in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15, 1276482.

Schindler, S. E., Bollinger, J. G., Ovod, V., Mawuenyega, K. G., Li, Y., Gordon, B. A., Holtzman, D. M., Morris, J. C., Benzinger, T. L. S., & Bateman, R. J. (2022). High-precision plasma  $\beta$ -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology*, 98(13), e1312–e1323.

Shi, Y., Yamada, K., Liddelow, S. A., Smith, S. T., Zhao, L., Luo, W., Tsai, R. M., Spina, S., Grinberg, L. T., Rojas, J. C., Gallardo, G., Wang, K., Roh, J., Robinson, G., Bales, K., & Holtzman, D. M. (2017). ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy. *Nature*, 549(7673), 523–527.

Thijssen, E. H., La Joie, R., Wolf, A., Strom, A., Wang, P., Iaccarino, L., et al. (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>

Ulrich, J. D., Ulland, T. K., Colonna, M., & Holtzman, D. M. (2018). ApoE in Alzheimer's disease: Partner or foe? *Nature Reviews Neuroscience*, 19(10), 672–686.

Wang, Y., & Mandelkow, E. (2016). Tau in physiology and pathology. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(1), 5–21.

Yamazaki, Y., Zhao, N., Caulfield, T. R., Liu, C.-C., & Bu, G. (2019). Apolipoprotein E and Alzheimer disease: Pathobiology and targeting strategies. *Nature Reviews Neurology*, 15(9), 501–518.

Yilmaz, A., Andreasson, U., Anckarsäter, H., Blennow, K., & Zetterberg, H. (2023). Clinical utility of blood neurofilament light chain in neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neurology*, 19(4), 220–233.

**Conflictos de Intereses:** Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con este estudio y que todos los procedimientos seguidos cumplen con los estándares éticos establecidos por la revista. Asimismo, confirman que este trabajo es inédito y no ha sido publicado, ni parcial ni totalmente, en ninguna otra publicación.