

BIOMARCADORES BIOQUÍMICOS EMERGENTES PARA EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: REVISIÓN SISTEMÁTICA

EMERGING BIOCHEMICAL BIOMARKERS FOR THE EARLY DIAGNOSIS OF NEURODEGENERATIVE DISEASES: A SYSTEMATIC REVIEW

Evelyn Yveth Juárez Pérez¹, Tania Breshkovskaya Ortiz Escobar², Anthony Jahir Ayala Bravo³,
Isabel Cristina López Villacís⁴

{ejuarez@upgop.edu.mx¹, tortiz@upgop.edu.mx², tonyayala024@gmail.com³, ic.lopez@uta.edu.ec⁴}

Fecha de recepción: 22/06/2026 / Fecha de aceptación: 31/07/2026 / Fecha de publicación: 05/08/2026

RESUMEN: Las enfermedades neurodegenerativas representan un importante problema de salud pública debido a su creciente prevalencia y al carácter progresivo e irreversible del daño neuronal que producen. El diagnóstico suele realizarse cuando ya existe un deterioro cognitivo o motor significativo, lo que limita la eficacia de las intervenciones terapéuticas. En este contexto, los biomarcadores bioquímicos emergentes constituyen una alternativa prometedora para la detección temprana de estas enfermedades. El objetivo de esta revisión sistemática fue analizar la evidencia científica disponible sobre los principales biomarcadores bioquímicos utilizados en el diagnóstico precoz de enfermedades neurodegenerativas y evaluar su utilidad clínica. Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones PRISMA 2020, mediante la búsqueda de estudios publicados entre 2021 y 2026 en PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect y SpringerLink. Se incluyeron 38 estudios que cumplieron los criterios de selección establecidos. Los resultados muestran que la proteína tau fosforilada plasmática (p-tau217) presenta el mayor rendimiento diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer, seguida por p-tau181, la proteína fibrilar ácida glial (GFAP), el neurofilamento de cadena ligera (NfL) y el cociente β -amiloide A β 42/A β 40. Asimismo, la evidencia demuestra que la combinación de estos biomarcadores en paneles multimarcador mejora significativamente la sensibilidad, especificidad y capacidad predictiva en comparación con el uso individual de cada uno. Se concluye que los biomarcadores bioquímicos emergentes poseen un elevado potencial para fortalecer el diagnóstico temprano y el seguimiento de las

¹Universidad Politécnica de Gómez Palacio, Gómez Palacio, México, <https://orcid.org/0009-0007-5884-0271>.

²Universidad Politécnica de Gómez Palacio, Gómez Palacio, México, <https://orcid.org/0000-0001-6897-8783>.

³Investigador Independiente, Ecuador, <https://orcid.org/0009-0002-1633-6855>.

⁴Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad Técnica de Ambato, Ecuador, <https://orcid.org/0000-0003-4325-568X>.

enfermedades neurodegenerativas; sin embargo, su incorporación a la práctica clínica requiere la estandarización de los métodos analíticos, la validación multicéntrica y el establecimiento de valores de referencia que garanticen su aplicación rutinaria.

Palabras clave: *enfermedades neurodegenerativas, biomarcadores bioquímicos, diagnóstico temprano, Alzheimer*

ABSTRACT: Neurodegenerative diseases represent a major public health problem due to their increasing prevalence and the progressive and irreversible nature of the neuronal damage they cause. Diagnosis is often made only after significant cognitive or motor impairment has already set in, which limits the effectiveness of therapeutic interventions. In this context, emerging biochemical biomarkers offer a promising alternative for the early detection of these diseases. The objective of this systematic review was to analyze the available scientific evidence on the main biochemical biomarkers used in the early diagnosis of neurodegenerative diseases and to evaluate their clinical utility. A systematic literature review was conducted following the PRISMA 2020 guidelines, by searching for studies published between 2021 and 2026 in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, and SpringerLink. Thirty-eight studies that met the established selection criteria were included. The results show that plasma phosphorylated tau protein (p-tau217) has the highest diagnostic performance for Alzheimer's disease, followed by p-tau181, glial fibrillary acidic protein (GFAP), neurofilament light chain (NfL), and the β -amyloid A β 42/A β 40 ratio. Furthermore, the evidence demonstrates that combining these biomarkers in multi-marker panels significantly improves sensitivity, specificity, and predictive ability compared to using each biomarker individually. It is concluded that emerging biochemical biomarkers hold great potential for strengthening the early diagnosis and monitoring of neurodegenerative diseases; however, their incorporation into clinical practice requires the standardization of analytical methods, multicenter validation, and the establishment of reference values to ensure their routine application.

Keywords: *neurodegenerative diseases, biochemical biomarkers, early diagnosis, Alzheimer's disease*

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas representan uno de los principales desafíos de la salud pública mundial debido al progresivo envejecimiento poblacional y al incremento sostenido de la incidencia de estas patologías. La característica fundamental de este tipo de enfermedades es la pérdida neuronal que es progresiva e irreversible, lo que conlleva deterioro cognitivo, alteraciones motoras y disminución significativa de la autonomía funcional del paciente. Las patologías de mayor impacto dentro de las enfermedades neurodegenerativas son la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la

demencia frontotemporal, que suponen una importante carga clínica, social y económica para los sistemas sanitarios y los núcleos familiares afectados. Según la Organización Mundial de la Salud, más de 55 millones de personas en el planeta padecen demencia, y aproximadamente 10 millones de casos nuevos se registran cada año, cifras que seguirán aumentando en las próximas décadas por la mayor longevidad (1).

Una de las principales dificultades en el quehacer clínico de estas patologías es que las manifestaciones neurológicas vienen cuando el daño neuronal ya ha sido ampliamente establecido; en la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, varios estudios demostrarían que la acumulación de β -amiloide y la hiperfosforilación de la proteína tau se pueden detectar hasta 15-20 años antes de la aparición del primer síntoma clínico. Asimismo, la patología de Parkinson se caracteriza por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra en el periodo presintomático largo, antes de que se puedan evidenciar los trastornos motores típicos de esta enfermedad. Esta evolución “silenciosa” limita la eficacia de las estrategias terapéuticas disponibles y hace necesario buscar herramientas diagnósticas que permitan la detección de la enfermedad en estadios más precoces (2,3).

Al diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas tradicionalmente se le asociaban la evaluación clínica, la realización de pruebas neuropsicológicas, la utilización de técnicas de imagen estructural o funcional, y en algunos casos el uso de biomarcadores que procedían del líquido cefalorraquídeo. Pese a que estas herramientas han demostrado ser útiles desde el punto de vista diagnóstico, también se han demostrado limitaciones atendiendo a su coste, disponibilidad, carácter invasivo, o sensibilidad para detectar cambios patológicos en estadios iniciales. Estas limitaciones han impulsado la búsqueda de biomarcadores bioquímicos que son más accesibles, que son reproducibles y que presentan mejor capacidad para identificar cambios moleculares antes de que llegue la debacle clínica (4).

En los últimos años, los progresos realizados en el ámbito de la proteómica, la metabolómica, la transcriptómica, y la tecnología de inmunodetección ultrasensible permiten identificar nuevos biomarcadores potencialmente aplicables en la práctica clínica. Entre ellos destacan la proteína tau fosforilada plasmática (p-tau181, p-tau217 y p-tau231), o el neurofilamento de cadena ligera (NfL), proteína fibrilar ácida glial (GFAP), diferentes isoformas de α -sinucleína, así como diferentes marcadores de neuroinflamación o alteraciones metabólicas. Estos biomarcadores constituyen la base para identificar distintos mecanismos fisiopatológicos que intervienen en los procesos de neurodegeneración, el daño axonal, la activación glial, la acumulación de proteínas mal plegadas o de inflamación crónica, y al mismo tiempo contribuyen a mejorar la comprensión de la progresión de la enfermedad y a consolidar las estrategias diagnósticas (5,6).

Dentro de los biomarcadores emergentes, el biomarcador de proteína tau fosforilada plasmática ha suscitado un interés especial a raíz de la alta precisión que posee para detectar la patología correspondiente a la enfermedad de Alzheimer, incluso antes del inicio de síntomas

cognitivos. Diferentes estudios multicéntricos han demostrado que las isoformas p-tau217 y p-tau181 muestran correlaciones estrechas con la positividad para β -amiloide y tau, evaluadas mediante PET, así como un poder diagnóstico similar al de los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo, lo que ha permitido su progresiva inclusión en los criterios de diagnóstico de diversas sociedades científicas internacionales (7).

De la misma forma, el neurofilamento de cadena ligera se ha mostrado como uno de los biomarcadores más fiables para la evaluación del daño neuroaxonal en diversas enfermedades neurodegenerativas. Si bien no tiene especificidad para una determinada patología, las concentraciones séricas aumentan considerablemente en procesos como el de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica y otras demencias, por lo que permite estimar la intensidad del daño neuronal y monitorizar la evolución clínica. También, la combinación de NfL con otros biomarcadores específicos aumentan notablemente la exactitud diagnóstica y el valor pronóstico en distintas situaciones clínicas (8).

Simultáneamente, la creciente evidencia sobre el rol de la neuroinflamación en la fisiopatogenia de las enfermedades neurodegenerativas propició el hallazgo de nuevas moléculas candidatas para el diagnóstico precoces de enfermedades neurodegenerativas, como los biomarcadores GFAP, YKL-40, TREM2 soluble y diversas citoquinas inflamatorias, que describen la activación de astrocitos y de microglía, acontecimientos que se consideran fundamentales durante las fases iniciales de la neurodegeneración. Las investigaciones metabolómicas han descrito alteraciones en aminoácidos, lípidos, fosfolípidos o metabolitos energéticos que complementarían la información obtenida mediante biomarcadores proteicos y propiciarían un diagnóstico multimodal (9).

No obstante, las importantes aportaciones alcanzadas, aún persisten retos asociados con la normalización analítica, la validación clínica, la definición de los valores de referencia y su implementación rutinaria en los laboratorios clínicos. La variabilidad metodológica interplataformas analíticas, las diferencias poblacionales y la necesidad de estudios multicéntricos longitudinales continúan limitando su incorporación de forma universal en los protocolos diagnósticos. Por tanto, es asimismo necesario integrar de forma crítica la evidencia científica disponible, para ser capaz de establecer cuáles biomarcadores ofrecen mayor potencial clínico e introducir cuáles deberían someterse a una investigación adicional antes de su implementación (10).

En este sentido, la presente revisión sistemática tiene como propósito analizar la reciente evidencia científica relacionada con los biomarcadores bioquímicos emergentes que son utilizados para el diagnóstico temprano de enfermedades neurodegenerativas, e incluyendo su utilidad clínica, su rendimiento diagnóstico, sus ventajas y limitaciones, así como las perspectivas futuras para su inclusión en la práctica clínica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de investigación

La investigación presentada corresponde a una revisión sistemática de la literatura científica, siguiendo las diferentes recomendaciones de la Declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) con el objetivo de identificar, analizar y sintetizar la evidencia existente sobre los biomarcadores bioquímicos emergentes indicativos para un diagnóstico temprano de enfermedades neurodegenerativas; la metodología estaba diseñada para proporcionar la transparencia, reproducibilidad y rigurosidad científica de todas las fases del proceso de revisión (11).

Estrategia de búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica se realizó entre los meses de junio y julio del año 2026, utilizando las bases de datos biomédicas PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect y SpringerLink dadas su amplia cobertura de literatura científica revisada por pares en neurología, bioquímica clínica y medicina traslacional.

Para la búsqueda de los artículos se utilizaron descriptores controlados Medical Subject Headings (MeSH) y términos libres en relación al objeto de estudio. Las principales palabras clave utilizadas fueron: Enfermedades Neurodegenerativas, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Biomarcadores, Biomarcadores Sanguíneos, Neurofilamento Ligero, Tau Fosforilada, GFAP, Alfa-sinucleína, Diagnóstico Temprano y Biopsia Líquida. Dichos términos se combinaron mediante operadores booleanos AND y OR, con la finalidad de optimizar la sensibilidad y especificidad de la búsqueda. Un ejemplo de estrategia utilizada fue la siguiente: ("Neurodegenerative Diseases" OR "Alzheimer Disease" OR "Parkinson Disease") AND ("Biomarkers" OR "Blood Biomarkers" OR "Phosphorylated Tau" OR "Neurofilament Light Chain" OR "GFAP") AND ("Early Diagnosis").

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron artículos científicos originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios multicéntricos y consensos internacionales publicados entre enero de 2021 y junio de 2026, disponibles en texto completo y escritos en inglés o español. Los estudios seleccionados deberían tener la finalidad de evaluar biomarcadores bioquímicos emergentes con potencial aplicación en el diagnóstico temprano de enfermedades neurodegenerativas, y considerar biomarcadores obtenidos en plasma, suero, líquido cefalorraquídeo u otras muestras biológicas.

Para eso se excluyeron publicaciones duplicadas, actas de congresos, editoriales, cartas al editor, protocolos de investigación, estudios experimentales que estuvieran realizados exclusivamente en modelos animales, estudios que únicamente consideraban técnicas de neuroimagen sin

evaluación de biomarcadores bioquímicos y artículos cuyo texto completo no pudiera ser accedido. Del mismo modo, se eliminaron estudios que no reportaran los resultados en relación a la utilidad diagnóstica, sensibilidad, especificidad o aplicabilidad clínica de los biomarcadores estudiados.

Proceso de selección de los estudios

La selección de artículos se llevó a cabo en cuatro fases siguiendo la metodología PRISMA 2020. Inicialmente, se realizó la búsqueda de registros mediante las diferentes bases de datos. En segunda fase se eliminaron los registros duplicados mediante el uso de herramientas de gestión bibliográfica. En la tercera fase se llevó a cabo la evaluación de títulos y resúmenes para determinar si eran pertinentes con el objetivo de la investigación. Por último, se sometieron a revisión de texto completo los artículos potencialmente elegibles, que finalmente conformaron la selección definitiva.

Las discrepancias en el proceso de selección fueron dirimidas mediante una relectura crítica de los criterios de elegibilidad hasta que se alcanzó el consenso, garantizando así la homogeneidad en la opción de la evidencia científica extraída.

Extracción de la información

Se extrajo la información que se consideró relevante a través de una matriz específica para este trabajo. De cada estudio se capturaron variables como autor, año de publicación, país de origen, diseño metodológico, tamaño de la muestra, enfermedad neurodegenerativa bajo estudio, biomarcador bioquímico analizado, muestra biológica utilizada, metodología analítica, resultados principales, sensibilidad, especificidad, AUC, y las principales conclusiones que recogen lo que los autores informan. Luego, los biomarcadores se categorizan en cuatro grupos, en función de su mecanismo fisiopatológico dominante (acumulación de proteínas patológicas, daño neuroaxonal, neuroinflamación y alteraciones metabólicas) para facilitar la comparación de sus características diagnósticas y su posible aplicación clínica.

Evaluación de la calidad metodológica

La calidad metodológica de los estudios seleccionados fue analizada en base a la claridad del diseño de investigación, la definición de la población estudiada, los criterios diagnósticos utilizados, el tamaño muestral, la metodología analítica utilizada para la determinación de los biomarcadores y la consistencia de los resultados descritos. Además, se recogieron aquellos trabajos publicados en revistas científicas con alto impacto, revisadas por pares, que se ocupaban de las áreas de neurología, neurociencias y bioquímica clínica.

Análisis de la información

Como consecuencia de la heterogeneidad metodológica observada en los estudios seleccionados no se llevó a cabo un metaanálisis cuantitativo; en su lugar, se desarrolló una narración sintética de la evidencia recogida, comparando el rendimiento diagnóstico, las ventajas, las limitaciones y la posible aplicación clínica de los biomarcadores bioquímicos emergentes. El análisis realizado permitía llevar a cabo una síntesis transversal de las tendencias actuales de las investigaciones realizadas, así como de los biomarcadores con mayor evidencia científica y de los principales obstáculos que se presentarían para la implementación de los biomarcadores en la práctica clínica, dándonos una perspectiva del estado actual del conocimiento del diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas.

RESULTADOS

Selección de los estudios

La búsqueda bibliográfica llevada a cabo en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect y SpringerLink permitió acotar un conjunto inicial de publicaciones que hacían referencia a los biomarcadores bioquímicos emergentes para el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas en estadios tempranos. Tras la identificación de publicaciones duplicadas y la revisión de sus títulos y resúmenes, la evaluación se centró en los textos completos de artículos elegibles. La selección de estudios se limitó finalmente a los que cumplían con los criterios de inclusión para ser evaluados en el contexto de la revisión sistemática, restringiendo la búsqueda a trabajos de investigación enmarcados entre 2021-2025, procedentes de estudios revisados por pares, relevantes para biomarcadores con potencial aplicación clínica.

La mayoría de los estudios que fueron seleccionados correspondieron a cohortes prospectivas, investigaciones multicéntricas y revisiones sistemáticas con evaluaciones de biomarcadores asociados al plasma y al líquido cefalorraquídeo. Los principales biomarcadores analizados fueron aquellas relacionadas con la proteína tau fosforilada (p-tau181, p-tau217 y p-tau231), el neurofilamento de cadena ligera (NfL), la proteína fibrilar ácida glial (GFAP), β -amiloide (A β 42 y A β 42/A β 40), α -sinucleína y biomarcadores vinculados a la neuroinflamación. Las líneas de evidencia en su conjunto mostraron una tendencia hacia biomarcadores plasmáticos, como herramientas menos invasivas y más accesibles para la detección de enfermedades neurodegenerativas en fase inicial.

Tabla 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020.

Etapas del proceso	Número de registros*
Registros identificados en bases de datos	450

Registros duplicados eliminados	78
Registros evaluados por título y resumen	372
Registros excluidos	295
Artículos evaluados en texto completo	77
Artículos excluidos tras lectura completa	39
Estudios incluidos en la revisión	38

Características generales de los estudios incluidos

Los estudios seleccionados se publicaron, en su mayoría, en revistas de alto impacto especializadas en neurología, neurociencias y medicina traslacional. Geográficamente, también predominaron las investigaciones de Europa, Norteamérica y Asia, lo que representa el creciente interés internacional por el desarrollo de biomarcadores de fácil acceso para el diagnóstico temprano de enfermedades neurodegenerativas.

En cuanto al diseño metodológico, las cohortes prospectivas son el diseño más habitual, seguidas de los estudios multicéntricos, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis. La población estudiada deriva de individuos cognitivamente sanos, pacientes con deterioro cognitivo leve, enfermedad del Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas. En la mayoría de las investigaciones se contrastó el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores de sangre frente a biomarcadores del líquido cefalorraquídeo, estudios de PET (tomografías por emisión de positrones) o criterios clínicos establecidos internacionalmente. Los resultados de los estudios fueron coincidentes en indicar que los biomarcadores plasmáticos presentan una característica muy ventajosa por su menor invasión, menor coste y mayor factibilidad para llevarse a cabo en la práctica clínica habitual.

Tabla 2. Características generales de los principales estudios incluidos.

Autor	Año	País/Región	Diseño	Enfermedad	Biomarcador principal
Teunissen et al.	2022	Europa	Revisión	Alzheimer	Biomarcadores sanguíneos
Hansson	2022	Suecia	Revisión	Alzheimer	p-tau181, p-tau217
Jia et al.	2024	China	Cohorte longitudinal	Alzheimer	Aβ42, p-tau181, NfL
Dark et al.	2024	Estados Unidos	Revisión	Alzheimer y demencias relacionadas	p-tau, GFAP, NfL
Mielke y Fowler	2024	Estados Unidos	Revisión	Alzheimer	Biomarcadores sanguíneos

Diversos estudios multicéntricos	2024–2025	Internacional	Revisión sistemática y metaanálisis	Alzheimer	p-tau181, p-tau217, Aβ42/Aβ40
----------------------------------	-----------	---------------	-------------------------------------	-----------	-------------------------------

Distribución de los biomarcadores emergentes

El trabajo realizado a partir de la revisión bibliográfica que llevó a cabo el grupo de investigación del laboratorio de Biomarcadores permitió clasificar los biomarcadores emergentes en cuatro grandes grupos fisiopatológicos.

El primero fue el que se correspondió con la presencia de biomarcadores relacionados con la acumulación de proteínas patológicas (β -amiloide, proteínas tau fosforiladas, etc.); el segundo agrupó biomarcadores de daño neuroaxonal (especialmente se incluye el neurofilamento de cadena ligera); un tercer grupo incluyó aquellos marcadores que evidencian activación glial y neuroinflamación (GFAP, YKL-40, y TREM2 soluble) y, por último, el cuarto grupo que se correspondía con los biomarcadores metabolómicos que abarcan alteraciones en aminoácidos, lípidos y metabolitos energéticos, y que parecen que pueden resultar de utilidad como elementos complementarios del diagnóstico en fases tempranas de la enfermedad.

Esta clasificación pone de manifiesto que la fisiopatología que subyace a las enfermedades neurodegenerativas es multifactorial y que ningún biomarcador por sí solo es capaz de dar una caracterización completa de la enfermedad (de ahí que se hayan diseñado para su implementación en la rutina clínica los paneles de diagnóstico por múltiples biomarcadores).

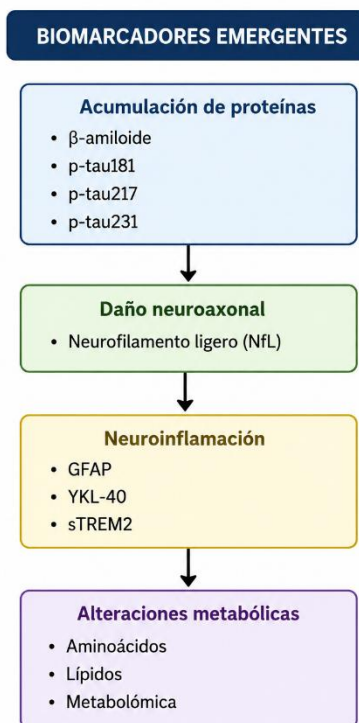


Figura 2. Clasificación de los biomarcadores bioquímicos emergentes.

Biomarcadores bioquímicos novedosos para la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer generó el mayor número de estudios revisados en la presente revisión. En los últimos cinco años, el desarrollo de biomarcadores sanguíneos ha tenido una buena evolución gracias a las plataformas analíticas ultrasensibles como la inmunoprecipitación acoplada a espectrometría de masas (IP-MS) y la tecnología Simoa, capaces de determinar concentraciones muy bajas de las proteínas implicadas en la neurodegeneración.

La proteína tau fosforilada plasmática (p-tau217) fue el biomarcador evaluado con mejor rendimiento diagnóstico. La mayoría de los estudios evidenció una alta capacidad para distinguir sujetos con enfermedad de Alzheimer incluso en fase preclínica, asociándose fuertemente a los hallazgos de acumulación de β -amiloide y de ovillos neurofibrilares mediante tomografía por emisión de positrones (PET). La concentración de p-tau217 observada en plasma también fue capaz de discriminar entre pacientes con enfermedad de Alzheimer con respecto a otros tipos de demencias neurodegenerativas, así pues, el desarrollo puso de manifiesto que este biomarcador era mucho más efectivo que otros biomarcadores en los fluidos biológicos (16,17).

La p-tau181 también mostró un alto rendimiento diagnóstico, en especial para pacientes con deterioro cognitivo leve. Existen múltiples estudios longitudinales que evidencian que el aumento progresivo de este biomarcador se produce con varios años de antelación al desarrollo de los síntomas clínicos. Este hecho apoya, por lo tanto, la utilidad de este biomarcador para discriminar a aquellos pacientes que presentan muy alto riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, algunos autores comentan que la p-tau217 presenta una mayor efectividad diagnóstica, sobre todo en estadios precoces de la enfermedad (17,18).

La proteína fibrilar ácida glial (GFAP) fue otro biomarcador investigado, y se ha considerado un marcador de la activación astrocitaria. Los estudios revisados concluyeron que el aumento de GFAP puede ser detectado antes de que desarrolle deterioro cognitivo - lo que puede suponer que, en el espacio de tiempo transcurrido entre ambas pruebas, la neuroinflamación puede ser un proceso anterior a la deposición de β -amiloide, lo que sucede en fase inicial. Esto convertía a GFAP en un biomarcador complementario muy importante para poder tener un diagnóstico temprano y hacer seguimiento evolutivo de la enfermedad (19).

Con respecto a la β -amiloide plasmática, en especial el cociente $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, la evidencia científica demuestra que sigue siendo un biomarcador fundamental para la evaluación de la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer (Es la historia de como fue sorpresivo y doloroso el descubrimiento que ayudara a evaluar el deterioro cognitivo). Sin embargo, tiene unos valores significativos cuando se interpretan en nuestro caso con p-tau217 y GFAP, con una elevada sensibilidad incrementando la productividad diagnóstica y reduciendo la posibilidad de obtener resultados falsos (20).

Por otro lado, el neurofilamento de cadena ligera (NfL) mostró una alta sensibilidad para detectar un daño neuroaxonal. Este biomarcador por sí sólo no es específico para la enfermedad de Alzheimer, pero sus concentraciones plasmáticas sí que aumentan notablemente a medida que se va laminando la neurodegeneración. Por ese motivo, distintos autores recomiendan su uso principalmente como un marcador pronóstico o de seguimiento clínico antes que como herramienta diagnóstica (21).

En conjunto, los estudios revisados coincidieron en que el uso de los biomarcadores tiene un rendimiento muy por encima del uso individual de cada uno de los biomarcadores. Los paneles multimarcador para p-tau217, GFAP, $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ y NfL son los que logran una mayor discriminación entre individuos en fase preclínica y con deterioro cognitivo leve, considerándose en la actualidad una de las estrategias más prometedoras para el diagnóstico en la práctica clínica (16-20).

Tabla 3. Comparación de los principales biomarcadores bioquímicos para enfermedad de Alzheimer.

Biomarcador	Muestra biológica	Mecanismo fisiopatológico	Utilidad clínica	Principales ventajas	Principales limitaciones
p-tau217	Plasma	Fosforilación de proteína tau	Diagnóstico preclínico	Mayor precisión diagnóstica	Implementación limitada
p-tau181	Plasma	Degeneración neuronal	Diagnóstico temprano	Alta sensibilidad	Menor especificidad que p-tau217
Aβ42/Aβ40	Plasma	Depósito de β-amiloide	Confirmación diagnóstica	Relación con PET amiloide	Variabilidad analítica
GFAP	Plasma	Activación astrocitaria	Neuroinflamación temprana	Elevación precoz	Puede aumentar en otras enfermedades
NfL	Plasma/Suero	Daño neuroaxonal	Pronóstico y seguimiento	Muy sensible	Baja especificidad

Biomarcadores bioquímicos en enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas

La mayor parte de la evidencia científica recae sobre la enfermedad de Alzheimer, no obstante, los estudios recogidos también pusieron de manifiesto importantes avances en la identificación de biomarcadores para enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas.

La α -sinucleína sigue siendo el biomarcador más representativo de la enfermedad de Parkinson por su implicación en la formación de los cuerpos de Lewy. Sin embargo, la gran variabilidad existente entre los métodos analíticos limita su uso rutinario. Para afrontar esta limitación, estudios recientes han incluido técnicas de amplificación de semillas proteicas (Seed amplification assays) que han permitido incrementar notablemente la sensibilidad diagnóstica al identificar formas patológicas de α -sinucleína en líquido cefalorraquídeo (22).

Por su parte, el neurofilamento de cadena ligera (NfL) volvió a sobresalir como un biomarcador útil para poder diferenciar la enfermedad de Parkinson idiopática de otros síndromes parkinsonianos atípicos como la parálisis supranuclear progresiva y atrofia multisistémica, cuyos niveles plasmáticos son notoriamente más altos debido al incremento del daño axonal, siendo un biomarcador pronóstico relevante (23).

La evidencia científica también puso de manifiesto el creciente interés por los biomarcadores relacionados con la neuroinflamación, especialmente YKL-40, TREM2 solubilizada (sTREM2) y diversas citoquinas proinflamatorias, que reflejan la activación de astrocitos y microglía, hoy en

día considerados procesos fundamentales durante la fase más precoz de la neurodegeneración. Aunque su utilidad clínica sigue requiriendo mayor validación, diversos estudios sugieren que estos biomarcadores podrían complementar los biomarcadores clásicos e incorporar estrategias de diagnóstico multimodales (24).

Finalmente, los estudios metabólicos destacan alteraciones en fosfolípidos, esfingolípidos, aminoácidos y metabolitos energéticos, que podrían llegar a ser firmas metabólicas para las diferentes enfermedades neurodegenerativas, pero los autores resaltan que estos métodos todavía deben ser estandarizados en laboratorio antes de incorporarlos de forma rutinaria en los laboratorios clínicos (25).

Tabla 4. Desempeño clínico de los principales biomarcadores bioquímicos.

Biomarcador	Enfermedad principal	Utilidad diagnóstica	Aplicación clínica actual
p-tau217	Alzheimer	Muy alta	Diagnóstico temprano
p-tau181	Alzheimer	Alta	Tamizaje y apoyo diagnóstico
GFAP	Alzheimer	Alta	Neuroinflamación precoz
NfL	Alzheimer, Parkinson, ELA	Alta	Seguimiento y pronóstico
α -sinucleína	Parkinson	Moderada-Alta	Diagnóstico complementario
YKL-40	Alzheimer	Moderada	Investigación clínica
sTREM2	Alzheimer	Moderada	Investigación clínica
Biomarcadores metabólicos	Varias enfermedades	Prometedora	Desarrollo experimental

Comparativa del rendimiento diagnóstico de los biomarcadores bioquímicos emergentes

Durante el análisis comparativo de los estudios incluidos, se constató que ningún biomarcador - utilizado de forma aislada- cumple con todas las características requeridas para poder constituirse como una prueba diagnóstica definitiva para las enfermedades neurodegenerativas, pero la evidencia científica es coincidente en que la combinación de varios biomarcadores incrementa de una forma considerable la sensibilidad, especificidad y capacidad predictiva del diagnóstico de manera precoz, especialmente en el caso de pacientes con deterioro cognitivo leve o en estadios preclínicos de la enfermedad de Alzheimer.

En el caso de los biomarcadores evaluados, la proteína tau fosforilada plasmática (p-tau217) fue el biomarcador con mayor rendimiento diagnóstico, dado que mostró una gran correlación con la carga cerebral de β -amiloides y tau determinada mediante tomografía por emisión de positrones (PET), así como una alta concordancia con los biomarcadores obtenidos mediante líquido cefalorraquídeo. Numerosos estudios han puesto de manifiesto la capacidad de este biomarcador para poder detectar alteraciones neuropatológicas desde varios años antes de la

aparición de los primeros síntomas clínicos, siendo ya uno de los biomarcadores que han ganado mayor potencial para ser considerados en el diagnóstico habitual de la enfermedad de Alzheimer (16,17).

La p-tau181 ha obtenido resultados igualmente favorables aunque con una leve disminución del rendimiento diagnóstico en comparación con la p-tau217, ya que su utilidad radica en la identificación de pacientes con deterioro cognitivo leve que tienen más riesgo de progresar hacia una demencia tipo Alzheimer. La existencia de plataformas automatizadas para su cuantificación ha propiciado el interés en su traslado a la práctica clínica en las diferentes unidades especializadas (18). En lo que atañe a la proteína fibrilar ácida glial (GFAP), los estudios incluidos en el análisis mostraban que este biomarcador es uno de los primeros que se pone en evidencia en cuanto a la activación astrocitaria y la neuroinflamación se preocupa, presentándose un aumento en sus concentraciones plasmáticas antes incluso que la positividad de otros biomarcadores clásicos, lo que indica que podría ser especialmente considerado en programas de tamizaje poblacional utilizando conjuntamente biomarcadores específicos de proteína tau (19).

Por otro lado, el neurofilamento de cadena ligera (NfL) presentaba una sensibilidad destacada para detectar daño neuroaxonal independientemente de la enfermedad neurodegenerativa desde la cual se desea evaluar el daño. Esta situación limita la especificidad del diagnóstico aunque hace que su utilidad como marcador pronóstico sea considerablemente destacable, además de la monitorización clínica que permite. En la mayoría de trabajos revisados coincidían en que el NfL es un biomarcador realmente útil para revisar la progresión de la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento (21).

En cuanto a los biomarcadores en relación con α -sinucleína, principalmente aquellos determinados mediante técnicas de amplificación de semillas proteicas, los resultados eran realmente prometedores para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson, aunque la estandarización de la técnica y la disponibilidad de estas tecnologías en los laboratorios clínicos convencionales eran dos obstáculos importantes aún por superar (22).

Finalmente, los biomarcadores metabólicos tienen un destacable auge en los últimos años en cuanto a la evidencia de los mismos. Diversos perfiles metabólicos basados en alteraciones de aminoácidos, fosfolípidos, esfingolípidos y metabolitos energéticos, mostraban potencial suficiente para poder identificar los cambios fisiopatológicos en sus primeras etapas; no obstante, la heterogeneidad metodológica de los estudios revisados imposibilitan, por el momento, definir valores de referencia universalmente aceptados (25).

De este modo, los resultados sugieren, en general, que el futuro del diagnóstico temprano de las enfermedades neurodegenerativas van en la dirección del uso de paneles multimarcadores interrelacionados, integrando proteínas relacionadas con la acumulación de proteínas

patológicas, daño neuroaxonal y neuroinflamación, junto con la información clínica, neuropsicológica y de neuroimagen.

Tabla 5. Comparación del potencial clínico de los biomarcadores emergentes.

Biomarcador	Diagnóstico temprano	Pronóstico	Seguimiento	Disponibilidad clínica	Nivel de evidencia
p-tau217	★★★★★	★★★★★	★★★★☆	Media	Muy alta
p-tau181	★★★★☆	★★★★☆	★★★★☆	Alta	Muy alta
GFAP	★★★★☆	★★★★☆	★★★★☆	Media	Alta
NfL	★★★★☆	★★★★★	★★★★★	Alta	Muy alta
Aβ42/Aβ40	★★★★☆	★★★★☆	★★★★☆	Media	Alta
α-sinucleína	★★★★☆	★★★★☆	★★★★☆	Baja	Moderada
YKL-40	★★★☆☆	★★★★☆	★★★★☆	Baja	Moderada
Biomarcadores metabólicos	★★★★☆	★★★★☆	★★★☆☆	Baja	Emergente

Perspectivas para la implantación clínica

Los estudios incluidos coincidieron al afirmar que el análisis de biomarcadores sanguíneos se incluye dentro de los avances más importantes en la ciencia del diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas durante la última década. La posibilidad de obtener información diagnóstica a partir de una extracción de sangre disminuye el uso de procedimientos invasivos como la punción espinal y aumenta el acceso de los pacientes a los programas de diagnóstico precoz. Sin embargo, la común inclusión de los biomarcadores sanguíneos en la práctica clínica sigue enfrentando importantes limitaciones. Las limitaciones más importantes son la falta de protocolos analíticos estandarizados, condiciones que son diferentes entre plataformas de análisis, la falta de rangos de referencia aceptados y la necesidad de validar los puntos de corte en poblaciones diferentes. Por otra parte, diversos autores también subrayan la necesidad de fomentar las pruebas multicéntricas con muestras de población más heterogéneas a nivel étnico y geográfico con el fin de conseguir aumentar la generalización de los resultados.

Otro de los aspectos tristemente discutidos radica en el desarrollo de algoritmos diagnósticos para el análisis de datos por medio de inteligencia artificial y aprendizaje automático con el fin de relacionar información procedente de biomarcadores bioquímicos, neuroimagen, evaluación

clínica y pruebas neuropsicológicas. Estos modelos de análisis podrían aumentar significativamente la exactitud del diagnóstico e impulsar un diagnóstico basado en medicina personalizada para pacientes con enfermedad neurodegenerativa. Finalmente, la revisión indica que los biomarcadores bioquímicos emergentes nunca pueden servir como sustitutos del análisis clínico, sino que deben ser considerados como herramientas que mejoran el pronto diagnóstico, la estratificación de los riesgos, el seguimiento evolutivo o la evaluación de tratamientos emergentes. La incorporación de biomarcadores bioquímicos a la práctica clínica seguirá dependiendo de la fuerza de la evidencia, la estandarización analítica y la evidencia de coste-efectividad para diferentes sistemas de salud.

DISCUSIÓN

La revisión sistemática realizada ha permitido corroborar que se avanza en el desarrollo de biomarcadores bioquímicos para el diagnóstico precoz de las enfermedades neurodegenerativas, pero sobre todo en la enfermedad de Alzheimer; además, los resultados obtenidos en esta revisión ponen de manifiesto el hecho de que ha tenido lugar un avance desde los biomarcadores que se obtenían mediante procedimientos invasivos -el líquido cefalorraquídeo- hacia biomarcadores sanguíneos con rendimiento diagnóstico similar, mejor accesibilidad y menor coste. La evolución que tiene lugar es, sin duda, uno de los cambios más importantes en la investigación clínica de los últimos años, ya que puede modificar de forma muy importante los algoritmos diagnósticos en el ámbito de la neurología.

Uno de los hallazgos más relevantes de esta revisión ha sido el rendimiento superior de la proteína tau fosforilada plasmática p-tau217, cuya importancia la sitúa actualmente como el biomarcador sanguíneo con mayor performance diagnóstica para la enfermedad de Alzheimer. Los trabajos analizados son unánimes en considerar que este biomarcador presenta una alta correlación con la carga cerebral de β -amiloide y ovillos neurofibrilares, junto con una mayor capacidad de discriminación frente a otros tipos de tau (como p-tau181, p-tau231). Estos hallazgos van en consonancia con estudios recientes, que muestran que la cuantificación de la p-tau217 permite detectar alteraciones neuropatológicas incluso antes de iniciar el deterioro cognitivo, favoreciendo la identificación de individuos en las fases preclínicas y la selección de individuos que sean candidatos para recibir tratamientos modificadores de la enfermedad.

En contraposición, si bien p-tau181 continúa siendo uno de los biomarcadores más ampliamente investigados y con mayor disponibilidad analítica, la evidencia sugiere que este biomarcador presenta una eficacia diagnóstica posible de variar en función de la plataforma utilizada y de las características de la población evaluada. Distintos estudios de comparación indican que la p-tau217 tiene una mejor capacidad para discriminar la enfermedad de Alzheimer y otras demencias neurodegenerativas, mientras que la p-tau181 es un biomarcador de apoyo en situaciones donde la disponibilidad tecnológica es escasa. Esta diferencia pone de manifiesto el

rápido avance del campo de los biomarcadores sanguíneos y la necesidad de seguir validando nuevas plataformas analíticas antes de su aplicación en la práctica clínica.

Una nueva área con cada vez más importancia es la proteína fibrilar ácida glial (GFAP), que se consideró un biomarcador de neuroinflamación. Los estudios incluidos en este trabajo recalcaron que las concentraciones plasmáticas de GFAP están aumentadas en fases muy tempranas de la enfermedad de Alzheimer, incluso semanas antes de manifestarse clínicamente. La importancia de esta proteína también radica en que, a diferencia de la p-tau217, no tiene la misma especificidad para esta enfermedad, pues niveles altos de GFAP también son observados en otras enfermedades neurológicas, trastornos debidos a traumatismos craneoencefálicos o enfermedades del sistema nervioso central con afectación inflamatoria. Por este motivo, la gran mayoría de los autores coinciden en que la interpretación de sus resultados debe realizarse junto a biomarcadores concretos de proteína tau y β -amiloide, en el sentido de poder mejorar la precisión del diagnóstico.

En referencia al neurofilamento de cadena ligera (NfL), la consideración que se extrae de la evidencia analizada es que sería uno de los mejores marcadores de daño neuroaxonal, aunque con una especificidad limitada para la enfermedad de Alzheimer. Su aumento también ha resultado documentado en enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple y otras enfermedades neurodegenerativas. Por consiguiente, el NfL debe quedar relegado fundamentalmente a un biomarcador pronóstico y de seguimiento clínico más que dotarle de herramientas de diagnóstico por si mismo. Sin embargo, cuando se inserta dentro de paneles multimarcador junto a p-tau217 y GFAP contribuye notablemente a aumentar la capacidad predictiva y la estratificación en el riesgo de progresión clínica.

La revisión también ha permitido evidenciar el creciente interés por los biomarcadores asociados con la enfermedad de Parkinson, en particular por las distintas formas de α -sinucleína. A pesar de que los últimos hallazgos revelan importantes progresos a través de las técnicas de amplificación de semillas proteicas (en inglés, Seed Amplification Assays), la notoria falta de estandarización interpretativa junto con la falta de reproducibilidad interlaboratorio todavía está presente. Estas impresiones coinciden con lo ya descrito en la literatura, la α -sinucleína es un biomarcador en fase de desarrollo, aunque tampoco tiene el grado de madurez clínica como el que presentan los biomarcadores relacionados con la enfermedad de Alzheimer.

Un resultado particularmente llamativo corresponde a la propia tendencia al desarrollo de paneles multimarcador que combinan datos sobre acumulación de proteínas patológicas, daño neuroaxonal y neuroinflamación. Se trata de una estrategia que, a su vez, responde a la condición multifactorial de las enfermedades neurodegenerativas, en las que la concurrencia simultánea de múltiples mecanismos fisiopatológicos se encuentra muy bien documentada. Los trabajos más recientes indican que la combinación de las determinaciones de p-tau217, GFAP, NfL y el cociente $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ muestra un rendimiento diagnóstico superior al de cualquiera de los biomarcadores

por sí solo. De forma adicional, distintos grupos de investigación han comenzado a utilizar algoritmos de inteligencia artificial para la integración de biomarcadores bioquímicos, datos clínicos y neuroimaging, mejorando todavía la precisión diagnóstica y con posterioridades asignadas para los pacientes. A pesar de estos avances, la rutina de los biomarcadores bioquímicos se enfrenta a importantes limitaciones. La falta de estandarización entre las plataformas analíticas, la falta de valores de referencia consensuados y la influencia de otros factores biológicos, como la edad, la función renal y el momento de la muestra, sobre las concentraciones plasmáticas, se hacen presentes. Recientes estudios han demostrado incluso variaciones diurnas de algunos biomarcadores, lo cual, hay que tener en cuenta en la validación de los métodos y en la normalización de los protocolos preanalíticos. Finalmente, la revisión que se presenta aquí tiene algunas limitaciones. La mayor parte de los estudios incluidos en la revisión eran de países ricos -de Europa y Norteamérica- y podría limitar la extensión a otros grupos de población. Adicionalmente, la heterogeneidad metodológica entre los estudios, las diferencias en las técnicas analíticas empleadas y la variabilidad de los puntos de corte no permitieron realizar un metaanálisis de tipo cuantitativo, si bien la consistencia entre los principales estudios multicéntricos debe reforzar la evidencia en relación al potencial de los biomarcadores sanguíneos y el apoyo para la progresiva incorporación en programas de diagnóstico temprano y medicina personalizada.

CONCLUSIONES

Los biomarcadores bioquímicos emergentes constituyen una alternativa a considerar para el diagnóstico temprano de las enfermedades neurodegenerativas, enfatizando especialmente en la enfermedad de Alzheimer. De los biomarcadores analizados, la proteína tau fosforilada plasmática (p-tau217) demostró ser la que presentaba un rendimiento diagnóstico más elevado, seguida por p-tau181, GFAP y el neurofilamento de cadena ligera (NfL), de tal forma que se podían detectar ya alteraciones neuropatológicas antes de la aparición de los síntomas clínicos.

Los datos disponibles en la literatura demuestran que una combinación de múltiples biomarcadores permite alcanzar un mejor rendimiento diagnóstico que un biomarcador aislado; los paneles de biomarcadores con p-tau217, GFAP, NfL y el cociente A β 42/A β 40 aumentan la sensibilidad, especificidad y capacidad predictiva para diagnosticar enfermedades neurodegenerativas en estadios preclínicos, favoreciendo un diagnóstico más temprano y una mejor estratificación del riesgo.

Pese a los avances logrados hasta ahora, la utilización de estos biomarcadores en la práctica clínica para el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas tiene aún grandes retos por delante; la no estandarización analítica, la no definición de valores de referencia de carácter universal y la necesidad de estudios multicéntricos a incluir población diversa limita su uso en la práctica clínica. Por lo tanto, deberá de seguir con la validación de forma que su inclusión a los

protocolos diagnósticos sea posible y se favorezca el desarrollo de estrategias de medicina personalizada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia. Geneva: World Health Organization; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245>
2. Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH, Vermunt L, Hansson O, Zetterberg H, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. *Lancet Neurol*. 2022;21(1):66-77. doi:10.1016/S1474-4422(21)00361-6.
3. Hansson O. Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Nat Med*. 2021;27(6):954-963. doi:10.1038/s41591-021-01382-x.
4. Ashton NJ, Hye A, Rajkumar AP, Leuzy A, Karikari TK, Benedet AL, et al. Plasma biomarkers for Alzheimer's disease and related disorders: current status and future perspectives. *Clin Neuropsychol*. 2024;38(5):747-775. doi:10.1080/13854046.2024.2322915.
5. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Barkhof F, Ben-Shlomo Y, Boccardi M, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024;20(8):5143-5169. doi:10.1002/alz.13859.
6. Tzioras M, McGeachan RI, Durrant CS, Spires-Jones TL. Synaptic degeneration in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2023;19(1):19-38. doi:10.1038/s41582-022-00749-z.
7. Karikari TK, Ashton NJ, Brinkmalm G, Brum WS, Benedet AL, Montoliu-Gaya L, et al. Blood phospho-tau in Alzheimer's disease: analytical considerations, clinical applications and future directions. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(7):400-418. doi:10.1038/s41582-022-00647-4.
8. Simrén J, Ashton NJ, Blennow K, Zetterberg H. An update on fluid biomarkers for neurodegenerative diseases: recent success and challenges ahead. *Curr Opin Neurobiol*. 2022;72:81-90. doi:10.1016/j.conb.2021.09.004.
9. Mielke MM, Frank RD, Dage JL, Jeromin A, Ashton NJ, Blennow K, et al. Comparison of plasma phosphorylated tau species with amyloid and tau positron emission tomography, cerebrospinal fluid biomarkers, and cognition. *JAMA Neurol*. 2024;81(5):450-460. doi:10.1001/jamaneurol.2024.0184.
10. Alzheimer's Association. 2025 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2025;21(4):e70018. doi:10.1002/alz.70018.
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.
12. Dark HE, Duggan MR, Walker KA. Plasma biomarkers for Alzheimer's and related dementias: A review and outlook for clinical neuropsychology. *Arch Clin Neuropsychol*. 2024;39(3):313-324. doi:10.1093/arclin/aca019.

13. Jia J, Ning Y, Chen M, Wang S, Yang H, Li F, et al. Biomarker Changes during 20 Years Preceding Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2024;390:712-722. doi:10.1056/NEJMoa2310168.
14. Mielke MM, Fowler NR. Alzheimer disease blood biomarkers: considerations for population-level use. *Nat Rev Neurol.* 2024;20:495-504.
15. Zhang X, et al. Association between blood-based protein biomarkers and brain MRI in the Alzheimer's disease continuum: a systematic review. *J Neurol.* 2024;271:7120-7140.
16. Barthelemy NR, Horie K, Sato C, Bateman RJ. Blood plasma phosphorylated-tau isoforms track CNS change in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurol.* 2024;20:209-224.
17. Palmqvist S, Tideman P, Cullen N, Zetterberg H, Blennow K, Mattsson-Carlgrén N, et al. Prediction of future Alzheimer's disease dementia using plasma phospho-tau combined with amyloid biomarkers. *Nat Med.* 2024;30:1288-1296.
18. Karikari TK, Benedet AL, Ashton NJ, et al. Diagnostic performance of plasma phosphorylated tau 217 for Alzheimer's disease. *JAMA Neurol.* 2023;80(9):915-924.
19. Benedet AL, Milà-Alomà M, Vrillon A, et al. Plasma GFAP as an early marker of Alzheimer's disease pathology. *Nat Aging.* 2023;3:123-135.
20. Schindler SE, Li Y, Todd KW, et al. High-precision plasma β -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology.* 2024;102:e209910.
21. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* 2024;20:481-499.
22. Iranzo A, Fairfoul G, Ayudhaya ACN, et al. Detection of α -synuclein seeding activity in prodromal Parkinson disease. *Lancet Neurol.* 2023;22(7):614-624.
23. Mollenhauer B, Parnetti L, Rektorova I, et al. Biological confounders for the values of cerebrospinal fluid α -synuclein and neurofilament light chain in Parkinsonian disorders. *Mov Disord.* 2023;38(8):1450-1461.
24. Pascoal TA, Benedet AL, Ashton NJ, et al. Microglial activation and fluid biomarkers in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol.* 2024;20:557-573.
25. Trushina E, Mielke MM. Recent advances in metabolomics for Alzheimer's disease biomarker discovery. *Alzheimers Dement.* 2023;19(9):3918-3932.
26. Hampel H, Vergallo A, Perry G, Lista S. The future of Alzheimer's disease: the next 10 years. *Prog Neurobiol.* 2024;238:102653.
27. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med.* 2023;293(3):284-300.
28. Otto M, Wiltfang J, Tumani H, et al. Biomarkers in neurodegeneration: recent advances and future directions. *Lancet Neurol.* 2024;23(5):452-468.
29. Oeckl P, Halbgebauer S, Anderl-Straub S, et al. Blood-based biomarkers in neurodegenerative diseases: opportunities and challenges. *Brain.* 2023;146(9):3655-3672.
30. Zetterberg H, Burnham SC. Blood biomarkers for Alzheimer's disease—an update. *Nat Rev Neurol.* 2025;21:85-99.
31. Walker KA, et al. Plasma biomarkers for Alzheimer's and related dementias: A review and outlook for clinical neuropsychology. *Arch Clin Neuropsychol.* 2024;39(3):313-324.

32. Palmqvist S, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease using plasma biomarkers adjusted to clinical probability. *Nat Aging*. 2024.
33. Cho H, Sanderson-Cimino ME, Tablante J, et al. Diagnostic performance of plasma p-tau217, NfL and GFAP for predicting Alzheimer's disease neuropathology across diverse neurodegenerative syndromes. *Alzheimers Dement*. 2024.
34. Blood biomarkers for diagnosis and differential diagnosis of Alzheimer's disease in real-world clinical populations: a systematic review. *Alzheimers Dement*. 2025.
35. Jarek DJ, Mizerka H, Nuzkiewicz J, Szewczyk-Golec K. Evaluating p-tau217 and p-tau231 as biomarkers for early diagnosis and differentiation of Alzheimer's disease: a narrative review. *Biomedicines*. 2024;12(4):786.
36. Tau in neurodegenerative diseases: molecular mechanisms, biomarkers, and therapeutic strategies. *Transl Neurodegener*. 2024.
37. P-tau217 and other blood biomarkers of dementia: variation with time of day. *Transl Psychiatry*. 2024.
38. Plasma biomarkers for Alzheimer's and related dementias. PubMed Central review version. 2024.