

Eficacia y seguridad de la punción lumbar para el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer

Efficacy and safety of lumbar
puncture for early diagnosis of
Alzheimer's disease

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Comunidad
de Madrid

Eficacia y seguridad de la punción lumbar para el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer

Efficacy and safety of lumbar
puncture for early diagnosis of
Alzheimer's disease

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

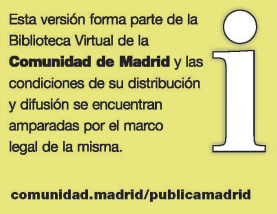


Comunidad
de Madrid

Eficacia y seguridad de la punción lumbar para el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer. Madrid. Ministerio de Sanidad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. 2025

1 archivo pdf; — (Informes, Estudios e investigación) Ministerio de Sanidad Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

NIPO: En tramitación (Ministerio de Sanidad)



Autoría: Loeches Belinchón P, Olazarán Rodríguez FJ, Monge Argilés JA, Fragoso Pasero M, Mora Navarro G, Rodríguez Salvanés F, Novella Arribas B.

Coordinación y gestión del proyecto: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid.

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid (UETS-Madrid) en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 5 de abril de 2024.

Para citar este informe: Loeches Belinchón P, Olazarán Rodríguez FJ, Monge Argilés JA, Fragoso Pasero M, Mora Navarro G, Rodríguez Salvanés F, Novella Arribas B. Eficacia y seguridad de la punción lumbar para el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Unidad Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid; 2025 Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: 2025

Edita: Ministerio de Sanidad.

Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. D.G. Asistencial

Contacto: UETS-MADRID@salud.madrid.org

NIPO: En tramitación (Ministerio)

Declaración de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Agradecimientos

La Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Madrid y los autores agradecen a Olga Reillo Sánchez su aportación en la documentación utilizada en el mismo.

Índice

Declaración de intereses	3
Agradecimientos	3
Resumen	12
Summary	19
Participantes	26
Justificación	27
1. Introducción	31
1.1. Tecnología objeto de la evaluación en una enfermedad o condición clínica determinada	31
1.2. Tecnología utilizada o manejo actual del problema de salud	32
1.3. Técnica del procedimiento	32
1.4 .Carga del problema de salud	35
2. Alcance y Objetivos	36
2.1. Población diana	36
2.2. Nivel asistencial	36
2.3. Objetivos	36
3. Metodología	37
3.1. Preguntas PICO	38
3.2. Búsqueda bibliográfica	39
3.3. Selección de los estudios y evaluación de la calidad	40
3.4. Extracción de datos	41
4. Resultados	42
4.1. Validez de la determinación de biomarcadores en LCR en DCL	42
4.1.1. Dificultades en la interpretación de las pruebas relativas al valor diagnóstico de los diferentes biomarcadores (basados en el LCR, la sangre o la imagen) para diagnosticar la EA.	47
4.1.2. Uso de biomarcadores en LCR establecidos para diferenciar entre la EA y otras formas de demencia	47
4.1.3. Biomarcadores de LCR establecidos comparados con resultados del aPET en pacientes con DCL	49

4.2. Efectividad para la predicción de EA en pacientes con DCL a través del estudio de biomarcadores en LCR.	50
4.2.1. Progresión de DCL a demencia mediante la exposición a A β en términos de OR.	52
4.2.2. Progresión de DCL a demencia mediante la exposición a A β y p-tau en términos de OR	57
4.3. Resultados en seguridad.....	59
4.3.1. Guía SIGN.....	59
4.3.2. Estudio de Hampel et al.	59
4.4. Resumen de la evidencia	63
5. Perspectiva de pacientes	64
5.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de la literatura	64
5.2. Motivaciones para someterse a una prueba confirmatoria.....	65
5.3. Experiencias de recibir el resultado	66
5.4. Respuestas emocionales al resultado.....	67
5.5. Acciones a la luz del resultado	67
6. Perspectiva de costes	68
6.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	69
6.2. Selección de los estudios incluidos	69
6.2.1. Estudio de Handels et al.	70
6.2.2. Estudio de Valcárcel-Nazco et al.	72
6.2.3. Estudio de Contador et al.	73
6.3. Resultados.....	74
6.3.1. Estudio de Handels et al.	74
6.3.2. Estudio de Valcárcel-Nazco et al.	75
6.3.3. Estudio de Contador et al.	77
7. Aspectos éticos relacionados con el diagnóstico precoz y la gestión de resultados inciertos	79
8. Discusión	81
9. Conclusiones	86
10. Propuestas de investigación	87

11. Bibliografía	88
12. Anexos.....	98
Anexo 0. Preguntas PICO	98
Anexo 1. Búsqueda contextual	100
1.1. Estrategia y resultados de la búsqueda contextual	100
1.2. Diagrama de flujo de la búsqueda contextual.....	109
1.3. Estudios identificados eliminados los duplicados	110
1.4. Estudios seleccionados para responder a la pregunta	116
1.5. Estudios excluidos tras lectura a título y resumen	116
1.6. Estudios excluidos tras lectura a texto completo.....	122
Anexo 2. Búsqueda bibliográfica RS	123
2.1. Estrategia y resultados de la búsqueda	123
2.2. Resultados de la búsqueda primaria de RS a partir de julio de 2021	126
2.3. Diagrama de flujo de la búsqueda primaria (RS a partir julio 2021).....	127
2.4. Estudios identificados eliminados los duplicados	128
2.5. Estudios seleccionados para responder a la pregunta	137
2.6. Estudios excluidos tras lectura a título y resumen	137
2.7. Estudios excluidos tras lectura a texto completo	146
Anexo 3. Consideraciones propuestas de revisión guía NICE	147
Anexo 4. Consideraciones de la guía SIGN para uso de biomarcadores en LCR..	149
Anexo 5. Estudios incluidos en el metanálisis de este informe	150
5.1 Tablas resumen de los estudios incluidos	150
5.2 Sesgo de publicación	152
5.3 Análisis de sensibilidad	153
5.4 Riesgo de sesgo	154
Anexo 6. Tablas de perfil de la evidencia	156
Anexo 7. Perspectivas de costes	160
7.1. Estudios de evaluación económica seleccionados para responder a la pregunta	160

Anexo 8. Análisis de la calidad y del riesgo de sesgo
de los estudios incluidos en la revisión 161

8.1 Calidad de la Guías SIGN 2023 (AGREE II)..... 161

8.2 Calidad de la RS seleccionada (AMSTAR-2)..... 166

8.3 Calidad de la RS de Couth et al. (herramienta GRADE-CERQual) 167

8.4 Calidad de los estudios de evaluación económica (CASPe)..... 168

Anexo 9. Características de los estudios seleccionados..... 170

Índice de Tablas

Tabla 1. Recomendaciones de consenso para reducir el riesgo de eventos adversos después de la PL para la recolección de LCR.....	34
Tabla 2. Resumen de las recomendaciones sobre realización de pruebas y diagnóstico de las 15 directrices publicadas entre 2018 y 2022	44
Tabla 3. Características de los estudios de evaluación económica incluidos ..	70
Tabla 4. aPET en comparación con los biomarcadores en LCR de EA. Precisión diagnóstica, coste incremental y RCEI	77
Tabla 5. Análisis de sensibilidad probabilístico de evaluación económica incluidos	78
Tabla 6. Estudios excluidos tras lectura a texto completo	122
Tabla 7. Resultados búsqueda primaria RS a partir de julio 2021	126
Tabla 8. Estudios excluidos tras lectura a texto completo (RS a partir de julio de 2021).....	146
Tabla 9. Exposición a A β en términos de OR.....	150
Tabla 10. Exposición a A β y p-tau en términos de OR.....	151

Índice de figuras

Figura 1. Técnica de la PL.	34
Figura 2. Metanálisis de progresión de DCL a demencia mediante la exposición a A β en términos de OR	52
Figura 3. Metanálisis subgrupos por forma de definir la exposición (concentración de A β 42 o relación A β 42/40 en LCR)	53
Figura 4. Metanálisis subgrupos por riesgo de sesgo	54
Figura 5. Metarregresión edad media.....	55
Figura 6. Metarregresión tiempo de seguimiento medio (meses)	56
Figura 7. Metanálisis de progresión de DCL a demencia mediante la exposición a A β y p-tau en términos de OR	58
Figura 8. Diagrama de flujo de la búsqueda contextual	109
Figura 9. Diagrama de flujo de la búsqueda primaria (RS a partir de julio de 2021)	127

Siglas y acrónimos

AAN	Academia Estadounidense de Neurología
aPET	Tomografía por Emisión de Positrones Amiloide
Aβ	Péptido beta amiloide
AHQR	Agency for Healthcare Research and Quality
AMSTAR	Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews (Herramienta de medición para evaluar revisiones sistemáticas)
AVD	Actividades de la Vida Diaria
AVAC	Año de Vida Ajustado por Calidad
CASPe	Critical Appraisal Skills Programme
CERQual	Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative research
CPAF	Comisión de Prestaciones Aseguramiento y Financiación
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CVRS	Calidad de Vida Relacionada con la Salud
DAP	Disposición a Pagar
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DCL	Deterioro Cognitivo Leve
DE	Desviación estándar
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EA	Enfermedad de Alzheimer
ECA	Ensayo clínico aleatorio
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
FDA	Food and Drug Administration
FDG-PET	Tomografía por emisión de positrones - TC con fluorodesoxi-glucosa
FN	Falsos negativos
FP	Falsos positivos
GC	Grupo Control
GI	Grupo Intervención
GIN	TripDatabase, International Guidelines Library
GPC	Guía de Práctica Clínica
IC	Intervalo de Confianza
IMC	Índice de Masa Corporal
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IWG	Grupo de Trabajo Internacional
JPND	Investigación de Enfermedades Neurodegenerativas
LCR	Líquido Ceforraquídeo
MMSE	Mini mental State Examination

NFT	Ovillos neurofibrilares
NIA-AA	Instituto Nacional sobre el Envejecimiento-Asociación de Alzheimer
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OD	Odds Ratio
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
PET 11C PIB	PET con 11C-Pittsburgh compound B
p-tau	Tau fosforilada
PL	Punción Lumbar
RCEI	Razón Coste Efectividad Incremental
SESCS	Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
RedETS	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
RS	Revisiones Sistemáticas
SNS	Sistema Nacional de Salud
RM	Resonancia Magnética
SDC	Sin deterioro cognitivo o quejas cognitivas subjetivas
SNS	Sistema Nacional de Salud
SUVR	Relación de volumen de actualización estandarizada
T-tau	Tau total
UE	Unión Europea

Resumen

Introducción

La demencia es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre los adultos mayores a nivel mundial, ya que afecta a la memoria, las capacidades cognitivas y el comportamiento y, en última instancia, interfiere en la capacidad de realizar las actividades cotidianas, siendo la enfermedad de Alzheimer (EA) la etiología más frecuente.

El deterioro cognitivo leve (DCL) es un estado intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia. Este estado puede, o no, progresar a demencia, principalmente en forma de EA.

Las demencias, y en particular la debida a la EA, conllevan una importante carga social y económica, existiendo unanimidad en todos los estudios publicados acerca del considerable incremento de los costes sociosanitarios a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad.

El diagnóstico de la demencia parte de la sospecha clínica y se construye a partir de la entrevista con el paciente y el informador, la exploración física y el examen de estado mental, para establecer la etiología subyacente y orientar las pruebas complementarias. Es importante destacar que muchas personas presentan demencia mixta o combinada, con cambios cerebrales asociados a más de una causa.

Recientemente, se han incorporado al diagnóstico de demencia debida a EA biomarcadores fisiopatológicos de alteración química y de neurodegeneración, técnicas de neuroimagen estructural (resonancia magnética [RM]), neuroimagen funcional (tomografía por emisión de positrones [PET]) y análisis químico del líquido cefalorraquídeo (LCR).

La agregación y depósito del péptido beta amiloide ($A\beta$) en el cerebro marca el inicio de los fenómenos fisiopatológicos que finalmente provocan el deterioro cognitivo. Dado que la positividad a amiloide se incrementa con la edad, la PET de amiloide (aPET) es particularmente útil en el diagnóstico diferencial en casos de inicio temprano de EA, donde no se esperarían depósitos asociados a la edad. De igual modo, la determinación de biomarcadores en LCR en la EA de aparición temprana muestra niveles bajos de $A\beta_{42}$ y niveles elevados de tau total y tau fosforilada, característicos de la enfermedad.

La aPET tiene una disponibilidad limitada y un coste elevado, por lo que existe una gran necesidad de pruebas diagnósticas que puedan detectar la EA de una forma más sencilla, accesible y eficiente, además de poder hacerlo en etapas más tempranas de la enfermedad.

Las grandes ventajas del análisis del LCR, obtenido mediante punción lumbar (PL), respecto al aPET cerebral en la EA serían, aparte de su menor coste, la posibilidad del estudio de la vía amiloide y de la vía tau, ambas importantes para el diagnóstico de la enfermedad.

Por tanto, la determinación de biomarcadores de EA en el LCR podría aportar beneficios a los pacientes y sus familias. En caso de resultado negativo, proporcionaría el alivio derivado de conocer que no se padece la enfermedad. En caso de resultado positivo, el paciente y su familiares podrían beneficiarse de las ventajas de un diagnóstico precoz, tales como la planificación de la atención clínica en las primeras etapas de la enfermedad, la disponibilidad del tiempo necesario para prepararse para los cambios sociales, laborales y familiares, la oportunidad de participar en EC destinados a retrasar la enfermedad y las posibles mejoras en el pronóstico tras instaurar un tratamiento precoz.

La principal limitación de la determinación de estos biomarcadores en el LCR para el diagnóstico de las demencias es la necesidad de realizar una PL, aunque la evidencia disponible indica que, en general, es un procedimiento seguro y bien tolerado. Otra limitación para el uso de la determinación de biomarcadores de LCR para la EA o el DCL sería las incertidumbres sobre las consecuencias clínicas significativas que el uso de estos biomarcadores implican, tanto en lo que respecta al pronóstico como al tratamiento.

Por último, debe tenerse en cuenta que el diagnóstico precoz de la EA en pacientes con DCL plantea consideraciones éticas relevantes, dado que implica establecer un diagnóstico en fases muy tempranas de una enfermedad actualmente incurable. Este abordaje puede tener un impacto significativo en la ansiedad derivada de la información pronóstica, así como en los riesgos asociados a posibles falsos positivos (FP) o falsos negativos (FN) y en la potencial estigmatización del paciente. Por todo ello, resulta esencial garantizar un asesoramiento cuidadoso a lo largo del proceso diagnóstico y proporcionar un apoyo postdiagnóstico adecuado a los pacientes con DCL. Este abordaje integral refleja el impacto social y económico creciente de la demencia y la importancia de mejorar el diagnóstico y manejo de la EA para aliviar la carga que supone para los pacientes, familias y sistemas de salud.

Objetivos

El objetivo de este informe es evaluar la eficacia y seguridad de la determinación de biomarcadores en LCR (obtenido mediante PL) en el diagnóstico precoz de la EA en pacientes con DCL estudiados en centros o consultas especializadas en demencia, con o sin sospecha explícita de EA.

Métodos

Tras la definición de las preguntas de investigación, se realizó una búsqueda bibliográfica estructurada de forma secuencial y jerárquica. En primer lugar, se realizó una búsqueda centrada en informes de ETS, GPC y documentos de estrategias de diagnóstico precoz de EA en pacientes con DCL con la finalidad de identificar documentos que respondieran directamente a las preguntas y elaborar una adaptación a nuestro entorno.

Posteriormente, con el objeto de responder a las preguntas de investigación, se realizaron búsquedas seleccionando revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos (EC) en 3 bases de datos: MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library.

La selección, depuración y síntesis de la información se realizó por duplicado y en caso de duda, esta fue resuelta por consenso.

Para la evaluación de la calidad se utilizó el instrumento AGREE-II (30) para las GPC, la herramienta AMSTAR-2 para las RS, la escala de la colaboración CASPe (Critical Appraisal Skills Programme) para los estudios de evaluación económica y la herramienta CERQual para valorar el grado de confianza de estudios cualitativos. La graduación de la certeza de la evidencia disponible se resumió con los criterios descritos en el sistema GRADE.

La síntesis de la evidencia se realizó utilizando la metodología GRADE con la herramienta GRADE-Pro.

Resultados

Resultados en efectividad

Progresión de DCL a demencia mediante la exposición a A β en términos de OR

El metanálisis de modelos mixtos realizado en este informe muestra una asociación significativa entre la positividad a A β y unas mayores tasas de progresión. En comparación con los no expuestos, la OR de progresión a demencia en los positivos para amiloide fue OR = 5,55 [IC95% 4,43; 6,95]. En el análisis de la heterogeneidad, se obtuvo un I2 de 45,2% (p = 0.0442).

Análisis de subgrupos:

- Según la forma de definir la exposición (concentración de A β 42 o relación A β 42/40 en LCR) se obtuvo un OR = 6,36 [IC95% 3,61; 11,21]; I2 = 55,9% (p = 0,0201) para el grupo de determinación mediante A β 42 en LCR. Para el grupo de determinación mediante la relación A β 42/40 en LCR se obtuvo un OR = 5 [IC95% 3,74 ; 6,68]; I2 = 0% (p = 0,6569). Se evaluó la heterogeneidad entre los subgrupos obteniéndose un valor de p = 0,4580. Por tanto, no se puede rechazar la hipótesis nula de que los efectos de los subgrupos no difieren entre sí, por lo que la forma de definir la exposición no parece afectar a la estimación de la medida del efecto.
- Según el riesgo de sesgo se obtuvo un OR = 5,91 [IC_{95%} 4,69 ; 7,45]; I² = 44% (p = 0,0654) para el grupo de bajo riesgo de sesgo. Para el grupo de riesgo de sesgo moderado se obtuvo un OR = 2,49 [IC_{95%} 1,1 ; 5,65]; I² = 0% (p = 0,8029). El análisis de heterogeneidad entre los subgrupos mostró una p = 0,0463, por tanto, se rechaza la hipótesis de homogeneidad de las estimaciones de efecto entre los distintos subgrupos, por lo que el riesgo de sesgo de los estudios parece afectar a la estimación de la asociación infraestimando el OR conjunto.

También se realizó análisis para evaluar la posible confusión debida a variables continuas relacionadas con características de las poblaciones (edad) o del diseño del estudio (tiempo de seguimiento):

- El análisis de metarregresión de la edad media no mostró asociación entre el OR estimado en los distintos estudios y la edad media de los pacientes incluidos en cada uno de ellos (beta = -0,0168, [IC_{95%} -0,0951; 0,0616], p = 0,6747).
- El análisis de metarregresión del tiempo de seguimiento tampoco mos-

tró asociación entre la variable evaluada y los OR (beta = -0,0016, [IC_{95%} -0,0145; 0,0113], p = 0,8075).

Progresión de DCL a demencia mediante la exposición a Aβ y p-tau en términos de OR

- La OR de progresión a demencia en los pacientes que mostraron A+T+ frente a A-T- fue de 10,22 [IC_{95%} 6,79 ; 15,37]; I² = 0% (p = 0,7085) .
- La OR de progresión a demencia en los pacientes que mostraron A+T- frente A-T- fue de 2,37 [IC_{95%} 1,32 ; 4,24], I² = 0% (p = 0,4878)
- La OR de progresión de los pacientes que mostraron A-T+ frente a A-T- fue de 1,33 [IC_{95%} 0,52; 3,41], I² = 38,4% (p = 0,1652)

El análisis de la heterogeneidad entre grupos muestra una p < 0,0001 por ello puede concluirse que existen diferencias estadísticamente significativas en la estimación de los OR entre las distintas combinaciones de Aβ y proteína tau hiperfosforilada (p-tau), obteniéndose una asociación mayor en presencia de ambas exposiciones.

Resultados en seguridad

Las pruebas de determinación de biomarcadores en LCR deben ser solicitadas por expertos en demencia después de una evaluación clínica, una revisión de la medicación y la realización de una prueba de neuroimagen estructural, para permitir así el asesoramiento apropiado de la prueba, la evaluación de su seguridad y el consentimiento por parte del paciente.

Los efectos adversos notificados con más frecuencia tras procedimientos satisfactorios incluyeron dolor de espalda y cefalea.

Otros posibles efectos adversos posteriores a la PL incluyen entumecimiento a corto plazo de las piernas, náuseas, vómitos y mareos; en casos raros, se han informado síntomas vasovagales como hipotensión o síncope.

Las complicaciones potencialmente incapacitantes o fatales después de la PL ocurren muy raramente (en <1 en 10.000 pacientes) pero incluyen infección, hemorragia cerebral o espinal, hematoma cerebral epidural o subdural espinal y trombosis venosa cerebral.

Resultados en costes

La incorporación de la prueba de LCR en la evaluación diagnóstica de pacientes con DCL conlleva un ligero incremento de costes y visitas de seguimiento, pero genera una ganancia media en años de vida ajustados por calidad (AVAC) y una relación coste-efectividad aceptable.

El empleo de la aPET aumenta la tasa de diagnóstico correcto pero con un costo incremental elevado, siendo coste-efectiva solamente para umbrales de disposición a pagar muy elevados, lo que limita su adopción en la práctica habitual dada su elevada carga económica si se compara con la determinación de biomarcadores en LCR.

Conclusiones

- La demencia, principalmente la EA, es una de las principales causas de mortalidad en países desarrollados, con un elevado impacto personal y social en una población creciente y envejecida.
- Los resultados de este informe se basan en una RS de alta calidad, que incluyó estudios observacionales de corto periodo de seguimiento, y alta heterogeneidad debido a las características de los pacientes, que incluían pacientes con y sin deterioro cognitivo, la técnica de determinación de los marcadores y los diferentes puntos de corte para determinar la positividad. La heterogeneidad se limitó incluyendo solo los pacientes con deterioro cognitivo. En conjunto, la confianza en los resultados es moderada debido a estas características.
- Los biomarcadores en LCR, específicamente la combinación de beta-amiloide ($A\beta$) y p-tau, muestran una asociación significativa con la progresión de DCL a demencia. Sin embargo, el rendimiento predictivo de estos biomarcadores depende fuertemente de la incidencia y características de la población estudiada, lo que debe tenerse en cuenta en su interpretación clínica. Por tanto, su indicación se considera apropiada únicamente en poblaciones seleccionadas, en las que se hayan descartado razonablemente otras patologías que pudieran ser causa de los síntomas cognitivos, y deberá ser realizada por profesionales con experiencia en esta enfermedad, en centros especializados.
- La tolerancia y seguridad de la PL están avaladas, con bajas frecuencias de complicaciones graves.
- La utilidad clínica de los biomarcadores se mantiene hasta los 85 años y no se conocen los resultados en mayores de esta edad.

- El manejo emocional del paciente y sus familiares ante los resultados, especialmente con resultados inciertos (“zona de penumbra”), es clave y requiere un acompañamiento adecuado y una comunicación clara y reflexiva.
- La evidencia sugiere que la integración de biomarcadores en LCR en el diagnóstico precoz y seguimiento del deterioro cognitivo es una alternativa factible y coste-efectiva, con un impacto positivo en términos de precisión diagnóstica y potencial mejora en la toma de decisiones clínicas. Su implementación deberá acompañarse de estrategias para minimizar barreras como las diferencias en accesibilidad y la variabilidad de costes, y de consideraciones éticas y psicosociales.
- Las decisiones sobre la introducción e indicación de esta prueba deben estar respaldadas por guías éticas específicas, protocolos adaptados, formación de profesionales en comunicación ética, confiabilidad de la información y apoyo psicosocial.

Summary

Introduction

Dementia is one of the leading causes of disability and dependency among older adults worldwide, as it affects memory, cognitive abilities and behaviour, and ultimately interferes with the capacity to carry out daily activities, with Alzheimer's disease (AD) being the most frequent aetiology.

Mild cognitive impairment (MCI) is an intermediate state between normal ageing and dementia. This condition may or may not progress to dementia, mainly in the form of AD.

Dementias, and in particular dementia due to AD, entail a substantial social and economic burden, and all published studies agree on the considerable increase in health and social care costs as the severity of the disease increases.

The diagnosis of dementia starts from clinical suspicion and is built on the interview with the patient and the informant, the physical examination and the mental state assessment, in order to establish the underlying aetiology and guide further tests. It is important to note that many people have mixed or combined dementia, with brain changes associated with more than one cause.

Physiopathological biomarkers of biochemical alteration and neurodegeneration have recently been incorporated into the diagnosis of dementia due to AD, identified using structural neuroimaging techniques (magnetic resonance imaging [MRI]), functional neuroimaging (positron emission tomography [PET]) and biochemical analysis of cerebrospinal fluid (CSF).

Aggregation and deposition of beta-amyloid peptide ($A\beta$) in the brain mark the onset of the pathophysiological processes that eventually lead to cognitive decline. Since amyloid positivity increases with age, amyloid PET (aPET) is particularly useful in the differential diagnosis of early-onset AD, in which age-related deposits would not be expected. Similarly, the determination of CSF biomarkers in early-onset AD shows low $A\beta_{42}$ levels and high total tau and phosphorylated tau levels, which are characteristic of the disease.

aPET remains the most widely used method for detecting AD, but it has limited availability and high cost, so there is a major need for diagnostic tests that can detect AD in a simpler, more accessible and efficient way, as well as at earlier stages of the disease.

The main advantages of CSF analysis, obtained by lumbar puncture

(LP), compared with cerebral aPET in AD include, in addition to its lower cost, the possibility of assessing both the amyloid pathway and the tau pathway, which are both important for the diagnosis of the disease.

Therefore, the determination of AD biomarkers in CSF could provide benefits for patients and their families. In the case of a negative result, it would provide relief from knowing that the disease is not present. In the case of a positive result, patients and their relatives could benefit from the advantages of an early diagnosis, such as the planning of clinical care in the early stages of the disease, having sufficient time to prepare for social, occupational and family changes, the opportunity to participate in clinical trials aimed at delaying the disease, and potential improvements in prognosis through early treatment initiation.

The main limitation of the determination of these biomarkers in CSF for the diagnosis of dementias is the need to perform an LP, although available evidence indicates that, overall, it is a safe and well-tolerated procedure. Another limitation for the use of CSF biomarker determination for AD or MCI is the uncertainty about the clinically significant consequences that the use of these biomarkers entails, both in terms of prognosis and treatment.

Finally, it should be borne in mind that early diagnosis of AD in patients with MCI raises important ethical considerations, given that it involves establishing a diagnosis at very early stages of a currently incurable disease. This approach may have a significant impact on anxiety arising from prognostic information, as well as on the risks associated with possible false positives or false negatives and on the potential stigmatisation of the patient. For all these reasons, it is essential to ensure careful counselling throughout the diagnostic process and to provide appropriate post-diagnostic support to patients with MCI.

This comprehensive approach reflects the growing social and economic impact of dementia and the importance of improving the diagnosis and management of AD to reduce the burden on patients, families and health systems.

Objectives

The objective of this report is to assess the efficacy and safety of determining biomarkers in cerebrospinal fluid (obtained by lumbar puncture) for the early diagnosis of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment assessed in centres or specialist dementia clinics, with or without explicit suspicion of AD.

Methods

After defining the research questions, a structured, sequential and hierarchical literature search was carried out. First, a search focused on HTA reports, clinical practice guidelines and documents on strategies for the early diagnosis of Alzheimer's disease in patients with MCI was conducted in order to identify documents that directly addressed the questions and to adapt them to the local context.

Subsequently, to answer the research questions, searches were performed to select systematic reviews and clinical trials in 3 databases: MEDLINE, EMBASE and the Cochrane Library.

Study selection, data extraction and synthesis were performed in duplicate and, in case of disagreement, this was resolved by consensus.

For quality assessment, the AGREE II instrument was used for clinical practice guidelines, the AMSTAR 2 tool for systematic reviews, the CASPe (Critical Appraisal Skills Programme) checklist for economic evaluation studies and the CERQual tool to assess the confidence in findings from qualitative studies. The certainty of the body of evidence was summarised using the criteria described in the GRADE approach.

Evidence synthesis was carried out using GRADE methodology with the GRADEpro tool.

Results

Effectiveness results

Progression from MCI to dementia according to exposure to A β in terms of OR

The mixed-effects meta-analysis performed in this report shows a significant association between amyloid positivity and higher rates of progression. Compared with those not exposed, the OR for progression to dementia among those positive for amyloid was OR = 5.55 [95% CI 4.43 to 6.95]. In the heterogeneity analysis an I² of 45.2% (p=0.0442) was obtained.

Subgroup analyses:

- *According to the definition of exposure (CSF A β 42 concentration or CSF A β 42/40 ratio)*, for the group defined by A β 42 in CSF the OR was 6.36 [95% CI 3.61 to 11.21]; I² = 55.9% (p value = 0.0201). For the group defined by the CSF A β 42/40 ratio, the OR was 5 [95% CI 3.74 to 6.68]; I² = 0% (p value = 0.6569). Heterogeneity between subgroups was assessed, yielding a p value of 0.4580. Therefore, the null hypothesis that subgroup effects do not differ from each other cannot be rejected, and the way exposure is defined does not appear to affect the effect size estimate.
- *According to risk of bias*, for the low risk-of-bias group the OR was 5.91 [95% CI 4.69 to 7.45]; I² = 44% (p value = 0.0654). For the moderate risk-of-bias group the OR was 2.49 [95% CI 1.10 to 5.65]; I² = 0% (p value = 0.8029). The heterogeneity analysis between subgroups showed a p value = 0.0463; therefore, the hypothesis of homogeneity of effect estimates between the different subgroups is rejected, and the risk of bias of the studies appears to affect the estimation of the association, underestimating the overall OR.
Analyses were also performed to assess potential confounding due to continuous variables related to population characteristics (age) or study design (follow-up time):
- The meta-regression analysis of mean age showed no association between the OR estimated in the different studies and the mean age of patients included in each study (beta = -0.0168 [95% CI -0.0951 to 0.0616], p value = 0.6747).
- *The meta-regression analysis of follow-up time* also showed no association between the variable evaluated and the OR (beta = -0.0016 [95% CI -0.0145 to 0.0113], p value = 0.8075).

Progression from MCI to dementia according to exposure to A β and p-tau in terms of OR

- The OR for progression to dementia in patients who were A+T+ compared with A-T- was 10.22 [95% CI 6.79 to 15.37]; I² = 0% (p value = 0.7085).
- The OR for progression to dementia in patients who were A+T- compared with A-T- was 2.37 [95% CI 1.32 to 4.24]; I² = 0% (p value = 0.4878).
- The OR for progression in patients who were A-T+ compared with A-T- was 1.33 [95% CI 0.52 to 3.41]; I² = 38.4% (p value = 0.1652).

The heterogeneity analysis between groups shows a $p < 0.0001$, so it can be concluded that there are statistically significant differences in the OR estimates between the different combinations of A β and p-tau, with a greater association being obtained in the presence of both exposures.

Safety results

CSF biomarker tests should be requested by dementia specialists after clinical assessment, medication review and structural neuroimaging, to allow appropriate counselling about the test, assessment of its safety and informed consent by the patient.

The most frequently reported adverse effects after successful procedures included back pain and headache.

Other possible adverse effects after LP include short-term leg numbness, nausea, vomiting and dizziness; in rare cases, vasovagal symptoms such as hypotension or syncope have been reported.

Potentially disabling or fatal complications after LP are very rare (<1 in 10,000 patients) but include infection, intracranial or spinal haemorrhage, spinal or intracranial epidural or subdural haematoma and cerebral venous thrombosis.

Cost results

The incorporation of CSF testing into the diagnostic assessment of patients with MCI leads to a slight increase in costs and follow-up visits, but generates a mean gain in quality-adjusted life years (QALYs) and an acceptable cost-effectiveness ratio.

The use of aPET increases the rate of correct diagnosis but at a high incremental cost, being cost-effective only at very high willingness-to-pay

thresholds, which limits its adoption in routine practice given its high economic burden compared with the determination of biomarkers in CSF.

Conclusions

- Dementia, mainly AD, is one of the leading causes of mortality in developed countries, with a high personal and social impact in an ageing and growing population.
- The findings of this report are based on a high-quality systematic review that included observational studies with short follow-up periods and substantial heterogeneity due to patient characteristics (including patients with and without cognitive impairment), biomarker assay techniques and different cut-off points for defining positivity. Heterogeneity was reduced by including only patients with cognitive impairment. Overall, confidence in the results is moderate because of these characteristics.
- CSF biomarkers, specifically the combination of beta-amyloid ($A\beta$) and p-tau, show a significant association with progression from mild cognitive impairment (MCI) to dementia. However, the predictive performance of these biomarkers depends greatly on the incidence and characteristics of the population studied, which must be taken into account in their clinical interpretation. Therefore, their use is considered appropriate only in selected populations in which other conditions that might account for cognitive symptoms have been reasonably ruled out, and testing should be carried out by experienced professionals in specialised centres.
- The tolerability and safety of lumbar puncture are well established, with low frequencies of serious complications.
- The clinical usefulness of these biomarkers is maintained up to 85 years of age, and results in older people are not known.
- The emotional management of patients and their relatives in relation to results, especially in the case of uncertain results (“grey zone”), is key and requires appropriate support and clear, thoughtful communication.
- The evidence suggests that integrating CSF biomarkers into the early diagnosis and follow-up of cognitive impairment is a feasible and cost-effective alternative, with a positive impact in terms of diagnostic accuracy and potential improvement in clinical decision-making. Implementation should be accompanied by strategies to minimise barriers such as differences in accessibility and cost variability, along with ethical and psychosocial considerations.

- Decisions on the introduction and indication of this test should be supported by specific ethical guidance and adapted protocols, as well as training for professionals in ethical communication, reliability of information and psychosocial support.

Participantes

Equipo elaborador

Participantes	Aportación	Agencia/Organización
Blanca Novella Arribas Francisco Rodríguez Salvanés Pilar Loeches Belinchón Gustavo Mora Navarro Marina Frago Pasero	Coordinación y Autoría	UETS-Madrid
Francisco Javier Olazarán Rodríguez	Autoría	Adjunto del Servicio de Neurología Hospital Universitario Gregorio Ma- rañón. SERMAS. Madrid

Revisores externos

Participantes	Agencia/Organización
José Antonio Monge Argilés	Adjunto del Servicio de Neurología. Coordi- nador de la consulta de demencias en Hospi- tal General Universitario de Alicante

Justificación

La demencia es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre los adultos mayores de todo el mundo, ya que afecta a la memoria, las capacidades cognitivas y el comportamiento y, en última instancia, interfiere en la capacidad de realizar las actividades cotidianas. El impacto de la demencia no sólo es significativo en términos económicos, sino que también representa un coste humano sustancial para los países, las sociedades, las familias y los individuos (1).

Demencia es un término general para un grupo particular de síntomas que tiene varias etiologías, siendo la EA la más frecuente.

El DCL o el trastorno neurocognitivo leve es un estado intermedio entre envejecimiento normal y demencia. Este estado puede progresar a demencia, principalmente en forma de EA (2).

Las demencias, y en particular la debida a la EA, conllevan una importante carga social y económica existiendo unanimidad en todos los estudios publicados acerca del considerable aumento de los costes sociosanitarios a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad.

Teniendo en cuenta todos los niveles de gravedad, se estima que el coste total en España del tratamiento de EA, en pacientes mayores de 65 años, es de unos 10.000 millones de euros anuales, lo que viene a representar el 1,5 % del producto interior bruto nacional. Estos datos justifican la búsqueda de tratamientos que al menos retrasen la progresión de la enfermedad y permitan a los pacientes vivir en su domicilio el máximo tiempo posible (3).

Cuando la EA comienza clínicamente antes de los 65 años se define como EA de inicio temprano o precoz siendo la causa más común de demencia neurodegenerativa de aparición temprana, representando al menos un tercio de los pacientes con demencia de inicio joven, y comprendería alrededor del 5% al 6% de los casos de EA (4).

Las características de la EA de aparición temprana en comparación con la EA de aparición tardía incluyen una mayor predisposición genética (mutaciones familiares y riesgo poligénico sumado), un curso más agresivo, un perfil clínico diferente y un mayor retraso en el diagnóstico (5).

La acumulación de beta amiloide en el cerebro es un conocido precursor de la EA y su depósito en placas en el cerebro provoca el progresivo deterioro cognitivo. Teniendo en cuenta que la positividad de amiloide aumenta con la edad, es sobre todo en pacientes con sospecha de EA de inicio temprano donde aPET podría ser particularmente útil en el diagnóstico diferencial, puesto que en estos pacientes no se esperaría que tuvieran depósitos de amiloide en el cerebro asociados con la edad. Esto mismo ocu-

riría con la determinación de biomarcadores en LCR en la EA de aparición temprana, que muestra los típicos niveles bajos de β -amiloide 1-42 y altos de tau total y tau fosforilada que son característicos de la EA, pero con algunas variaciones fenotípicas respecto a la forma amnésica típica de la EA de aparición tardía (5).

Las grandes ventajas del análisis del LCR obtenido mediante PL respecto al aPET en la EA serían, aparte de su menor coste, la posibilidad del estudio de la vía amiloide y de la vía tau, ambas importantes para el diagnóstico de la enfermedad.

Los niveles bajos de amiloide y el aumento de las proteínas tau en el LCR sirven como biomarcadores, pero no son 100% específicos de la EA, si bien muestran una precisión entre el 85 y el 90% (6). El diagnóstico de la EA ha evolucionado desde una descripción tradicional basada en un síndrome clínico a una evaluación más detallada de la etiología y la caracterización biológica de la enfermedad, utilizando biomarcadores específicos (beta amiloide [A β] y tau), como los criterios, del Grupo de Trabajo Internacional (IWG) y los del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento-Asociación de Alzheimer (NIA-AA) 2018 (7,8) estos últimos revisados en 2024, (9) debido a la correlación positiva de los biomarcadores del LCR con la patología. El uso de éstos brinda la oportunidad de diagnosticar la EA con mayores grados de sensibilidad y especificidad en una etapa más temprana del curso de la enfermedad, en comparación con el diagnóstico clínico solo (10).

Un grupo de trabajo internacional convocado por la Asociación de Alzheimer de Estados Unidos desarrolló específicamente recomendaciones para el uso apropiado de la PL en el diagnóstico de la EA (10).

Por tanto, la confirmación mediante la detección de biomarcadores en el LCR de la patología de la EA podría aportar beneficios a los pacientes y sus familias fundamentalmente las derivadas de descartar la enfermedad, pero otras derivadas del diagnóstico precoz como podrían ser la planificación de atención clínica en las primeras etapas de la enfermedad, el tiempo necesario para prepararse para los cambios sociales, laborales y familiares, la oportunidad de participar en EC destinados a retrasar la enfermedad, las posibles mejoras en el pronóstico tras instaurar tratamiento precoz, etc. (10).

La principal limitación de la determinación de estos biomarcadores en el LCR para el diagnóstico de las demencias sería que precisa la realización de una PL. Se trata de un procedimiento invasivo que consiste en insertar una aguja en el espacio subaracnoideo para obtener el LCR. Es una técnica utilizada diariamente en los Servicios de Neurología hospitalaria, con fines diagnósticos y terapéuticos en una gran variedad de indicaciones. Sin embargo, no es la modalidad preferida como procedimiento electivo en el estudio diagnóstico de la EA y además se utiliza con menos frecuencia en el ámbito ambulatorio donde esta patología es habitualmente abordada. Algunas de

las razones de su uso limitado en el ámbito clínico serían su carácter invasivo y su relación con más efectos adversos que las pruebas de imagen o las de sangre. La evidencia existente sobre el uso de la PL no sólo en la EA sino también en otras enfermedades neurodegenerativas e inflamatorias lentas o rápidas muestra que es segura y bien tolerada, a pesar de lo cual pueden ocurrir complicaciones (11). La mayoría son poco importantes (dolor de espalda, irritación de las raíces nerviosas) o de corta duración (por ejemplo, cefalea post punción), pero también puede haber complicaciones potencialmente devastadoras (hematoma raquídeo, meningitis bacteriana, trombosis de los senos venosos cerebrales o hernia cerebral) (12). Estas últimas se pueden considerar rarísimas, cuando la PL se realiza en condiciones usuales de asepsia y tras la realización de prueba de imagen cerebral y coagulación reciente.

Otra limitación al uso de la determinación de biomarcadores de LCR para la EA o el DCL sería las incertidumbres sobre las consecuencias significativas para el tratamiento (11). En 2018, la Guía de la Sociedad Española de Neurología pone de manifiesto que, si bien existe evidencia de alta calidad que apoyaría el papel de la determinación de biomarcadores en LCR comparados con la información clínica aislada, para predecir tanto el deterioro funcional en pacientes con DCL como la conversión a demencia tipo Alzheimer, no se encontró evidencia que respalde su capacidad para cambiar la actitud clínica o mejorar la calidad de vida de los pacientes (3). Sin embargo, en un estudio multicéntrico recientemente publicado, realizado en consultas de neurología especializadas en trastornos cognitivos, la determinación de biomarcadores de EA en LCR dio lugar a cambios en el tratamiento en el 71% de los pacientes (13).

El diagnóstico temprano de EA en paciente con DCL implica cuestiones éticas asociadas con el establecimiento de un diagnóstico muy temprano en una enfermedad incurable y su impacto en la ansiedad generada por el pronóstico de la enfermedad, la posibilidad de FP o FN y la estigmatización que conlleva (14,15).

Por todo ello, es importante un asesoramiento cuidadoso durante el proceso de diagnóstico y un apoyo postdiagnóstico adecuado en pacientes con DCL (16).

- Previo a la evaluación diagnóstica se deberían explorar los motivos y deseos del paciente.
- Debería quedar claro que el DCL no es demencia.
- La comunicación del diagnóstico debería ser realizada por un especialista en demencia teniendo en cuenta los principios éticos del “derecho a saber” frente al “deseo de no saber” y debería ir acompañada de información escrita y un plan de tratamiento y seguimiento.
- Siempre se debe proporcionar asesoramiento si se considera realizar

determinación de biomarcadores. Asesoramiento previo informando sobre los pros y los contras, incluidas las alternativas, para permitir una decisión autónoma e informada, así como sobre voluntades anticipadas. Además, asesoramiento posterior a la determinación de los biomarcadores si finalmente se realiza.

- El asesoramiento posterior a la realización de la determinación de los biomarcadores en LCR dependerá en parte de los resultados de los mismos.
- Se debe considerar el seguimiento de todos los pacientes con DCL e incluir asesoramiento sobre la salud cerebral y, posiblemente, tratamiento para causas subyacentes específicas.

En 2012, el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) publicó un informe de evaluación sobre la efectividad y coste-efectividad de la determinación de las proteínas A β -42, tau total y p-tau en LCR como biomarcadores de la EA. La sensibilidad y la especificidad fueron superiores al 80% cuando compararon los resultados de estos biomarcadores entre pacientes con EA y controles sin demencia. En este informe se puso de manifiesto que a pesar de las pruebas favorables sobre el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores en LCR para EA, era necesario estandarizar, normalizar y protocolizar los diferentes biomarcadores en LCR para el diagnóstico de la EA, dada la gran variabilidad observada entre los estudios. Desde el punto de vista de coste-efectividad y si se aceptasen los niveles de disposición a pagar (DAP) supuestos en la evaluación económica que se realizó, se podría aceptar como alternativa costo-efectiva para el diagnóstico de DCL relacionado con EA. Si bien, los resultados de la evaluación económica no alcanzaron el nivel de evidencia necesario para recomendar el uso de biomarcadores en pacientes con demencia (17).

1. Introducción

La EA es una enfermedad neurodegenerativa multifactorial que resulta de interacciones complejas entre factores genéticos, biológicos y ambientales. La mayoría de los casos de EA son esporádicos y el riesgo de enfermedad aumenta con la edad (18).

Es una enfermedad gradual y progresiva causada por la muerte de las células neuronales que presenta un inicio insidioso y un deterioro progresivo de las funciones cognitivas y conductuales, incluida la memoria, la comprensión, el lenguaje, la atención, el razonamiento y el juicio (19).

La EA comienza años antes de la aparición de los síntomas, como lo sugiere la presencia de biomarcadores de la enfermedad en el LCR o las imágenes de aPET y su desarrollo pasa por tres etapas: la etapa presintomática, la etapa prodrómica de DCL y la forma clínica de la EA (20). La etapa preclínica de EA se asume, por definición, cuando los biomarcadores están presentes en individuos con funciones cognitivas normales y teóricamente hace referencia al período desde la primera aparición del daño cerebral patológico hasta la aparición del primer síntoma clínico. Esta definición incluye individuos presintomáticos (los portadores de una mutación autosómica dominante están destinados a desarrollar EA clínica completa) y asintomáticos en estado de riesgo (que abarca una ausencia de signos clínicos de EA, acompañada por la presencia de al menos un biomarcador de la enfermedad) (21).

1.1. Tecnología objeto de la evaluación en una enfermedad o condición clínica determinada

El análisis del LCR obtenido mediante PL permite conocer los niveles de biomarcadores de EA que se caracteriza por niveles bajos de beta-amiloide 42 y elevados de proteínas tau, siendo útil en el diagnóstico de la etapa preclínica de la EA. En esta etapa, los individuos son asintomáticos y la identificación de los biomarcadores podría ayudar a diagnosticar la EA (19).

1.2. Tecnología utilizada o manejo actual del problema de salud

La valoración de los trastornos neurodegenerativos como la EA u otras demencias se realiza fundamentalmente mediante diversos criterios clínicos (anamnesis, exploración clínica, realización de pruebas de laboratorio y valoración neuropsicológica (a través de test cognitivos) que puedan explicar el deterioro cognitivo. Sin embargo, la confirmación diagnóstica en la actualidad solo puede realizarse mediante biopsia cerebral (22), aunque la correlación de los biomarcadores con la patología está alcanzando niveles muy elevados.

Las características anatomo-patológicas determinantes en los tejidos cerebrales de los pacientes con EA son los niveles elevados de β -amiloide ($A\beta$), que forma placas seniles extracelulares, y de p-tau, que se agrega como ovillos neurofibrilares (NFT) dentro de las células nerviosas provocando pérdida neuronal y fibrosis (23).

En consecuencia, la definición actual de la EA como una entidad biológica realzaría la importancia de confirmar la evidencia biológica de estos tres biomarcadores centrales de la EA: placas amiloides, ovillos neurofibrilares y neurodegeneración, además de los signos y síntomas clínicos establecidos (11).

El diagnóstico de sospecha de la demencia se inicia mediante una valoración neuropsicológica del paciente mediante diversos criterios clínicos con el objetivo de establecer la etiología subyacente y las pruebas complementarias a realizar (22).

En la actualidad, se incorporan como criterios diagnósticos de la demencia por EA los siguientes parámetros:

- Biomarcadores fisiopatológicos (aumento de retención fibrilar amiloide observada por aPET o disminución del $A\beta$ 1-42 y elevación de las proteínas t-tau y p-tau en el LCR obtenidos mediante PL) (22).
- Marcadores de neurodegeneración o topográficos (disminución del metabolismo temporoparietal en el aPET con 18-fluorodeoxiglucosa-FDG y atrofia temporal medial en la resonancia magnética) (22).

Es importante reseñar que muchas personas con demencia tienen cambios cerebrales asociados con más de una causa. Esto se llama demencia mixta. Los estudios sugieren que la demencia mixta es la norma, no sólo para aquellos diagnosticados con EA sino también para aquellos diagnosticados con otros tipos de demencia. La demencia mixta es especialmente común en edades avanzadas, las personas de 85 años o más tienen más probabilidades

que los menores de 85 años de tener evidencia de dos o más causas de demencia (24).

La aPET tiene una disponibilidad limitada y un coste más elevado (14), es por ello que existe una gran necesidad de nuevas pruebas diagnósticas que puedan detectar la EA de una forma más sencilla, accesible y eficiente, además de poder hacerlo en etapas más tempranas de la enfermedad (20).

1.3. Técnica del procedimiento

La PL empleada como técnica para la determinación de biomarcadores de EA es un procedimiento invasivo que consiste en la introducción de una aguja en el espacio subaracnoideo del saco dural lumbar para obtener LCR, con fines diagnósticos o terapéuticos (13) mediante una punción en la región baja de la espalda del paciente que debe estar en posición fetal, sin moverse y no precisando ningún tipo de anestesia ni sedación (Ver figura 1).

El procedimiento consiste en introducir una aguja o su respectivo fiador en la cara superior de la apófisis espinal inferior dentro del espacio subaracnoideo del saco lumbar, entre la 4ª y 5ª vértebras lumbares u otro nivel seguro (entre la 3ª y la 4ª)) donde ya no se encuentra la médula espinal (Ver figura 1). La técnica es la misma tanto para agujas atraumáticas como para agujas de corte biselado, pero cuando se utiliza una aguja atraumática, primero se inserta un fiador en el ligamento interespinal, después de lo cual se inserta la aguja atraumática más pequeña a través del fiador. El fiador no debe insertarse más de 2/3 a 1/4 de la longitud total, dependiendo de la disponibilidad de tejido adiposo. Durante el procedimiento, se retira el estilete de la aguja cada intervalo de 2 mm para comprobar el flujo de LCR. En caso de que se utilice una aguja de corte biselada (no recomendada), se prefiere mantener el bisel en el plano sagital ya que esto disminuye la lesión a la duramadre al separar sus fibras longitudinales en lugar de cortarlas y reduce el riesgo de fuga de LCR después de la PL (25).

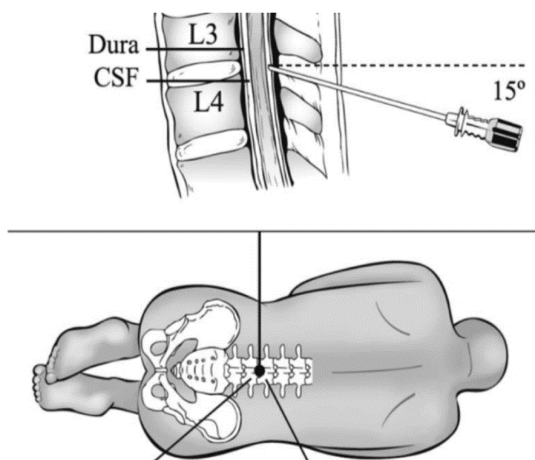


Figura 1. Técnica de la punción lumbar. Tomada de: Engelborghs et al. *Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases. Alzheimers De-ment (Amst).* 2017 May 18; 8:111-126.

Tabla 1. Recomendaciones de consenso para reducir el riesgo de eventos adversos después de la PL para la recolección de LCR.

- Evaluar posibles contraindicaciones.
- Identificar los factores de riesgo relacionados con el paciente.
- Coloque al paciente en posición reclinada lateral.
- Utilice un catéter de calibre estrecho atraumático ($\geq$ aguja de calibre 22).
- Evite los intentos múltiples (≤ 4).
- Retirada pasiva de LCR en lugar de activa cuando sea posible.
- Recoger < 30 mL de LCR.
- Comunicarse eficazmente para aliviar los temores y preocupaciones del paciente.

Tomado de: Hampel H et al. 2022 (18)

1.4. Carga del problema de salud

Según la OMS, en 2015 la demencia afectó a 47 millones de personas en todo el mundo (o aproximadamente el 5% de la población anciana mundial), una cifra que se prevé que aumente a 75 millones en 2030 y a 132 millones en 2050. La EA es la forma más común de demencia y puede contribuir al 60-70% de los casos (1).

En un estudio realizado en Europa en 2016, la prevalencia de EA fue 5,05% y la incidencia fue 11,08 por 1.000 personas-año (7,02 por 1.000 personas-año en hombres y de 13,25 por 1.000 personas-año en mujeres), encontrándose una tendencia creciente por grupos de edad (26).

En España, se estima que aproximadamente hay 800.000 personas con demencia (480.000-640.000 aproximadamente corresponderían a EA) (2). En 2050, el número de enfermos con demencia se acercará a los dos millones de personas siendo una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores. Es responsable del 11,9% de los años vividos con discapacidades debidas a enfermedades crónicas (27).

2. Alcance y objetivos

2.1. Población diana

Pacientes con DCL y sospecha de demencia de tipo Alzheimer.

2.2. Nivel asistencial

El ámbito de aplicación son los servicios de Neurología del Sistema Nacional de Salud (SNS).

2.3. Objetivos

Evaluar la eficacia y seguridad de la determinación de biomarcadores en LCR (obtenido mediante PL) en el diagnóstico precoz de la EA.

El fin último es permitir tomar decisiones sobre la recomendación e indicaciones de estas tecnologías en el SNS.

3. Metodología

Este informe de evaluación se realizó siguiendo la metodología descrita en la “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias”, desarrollada dentro de la línea de procesos metodológicos de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS) (18), dado que no se identificó ningún informe ya realizado susceptible de adaptación tomando como orientación la herramienta EUnetHTA HTA Adaptation toolkit.

Para responder al objetivo de este informe, se realizó una revisión sistemática de la literatura con un límite temporal entre enero 2019 y julio de 2024, utilizando la pregunta de investigación basada en el concepto PICO (Pacientes, Intervención, Comparadores, Outcomes-Resultados).

3.1. Preguntas PICO

Basándose en el estado de desarrollo de la tecnología y sus indicaciones y contraindicaciones actuales, el equipo elaborador del informe, determinó la necesidad de responder a las siguientes preguntas de investigación:

Pregunta de investigación 1	
DESCRIPCIÓN	ALCANCE
Población	Pacientes con DCL estudiados en centros o consultas especializadas en demencia, con o sin sospecha explícita de EA
Intervención	Determinación de biomarcadores (beta amiloide [Aβ] y tau) en LCR mediante PL
Comparación	- Biopsia o necropsia cerebral - PET- TAC cerebral amiloide - Estudio habitual sin biomarcadores (mediante diferentes herramientas incluyendo pruebas complementarias excepto aPET)
Resultados	Efectividad: - Sensibilidad y especificidad de la PL en el diagnóstico de EA. - Grado de acuerdo entre biomarcadores de LCR obtenidos mediante PL y resultados de anatomía patológica de biopsia o necropsia cerebral, estudio habitual sin biomarcadores y/o PET- TAC cerebral amiloide: - Proporción de acuerdo positivo, definido como el porcentaje de individuos con aPET positivo, biopsia o necropsia positiva y/o diagnóstico clínico con estudio habitual sin biomarcadores positivo que también dieron positivo mediante una medida de biomarcador del LCR. - Proporción de acuerdo negativo, definido como el porcentaje de individuos con aPET negativo, biopsia o necropsia negativa y/o diagnóstico clínico con estudio habitual sin biomarcadores positivo que también son negativos mediante una medida de biomarcador del LCR. Seguridad: - Tasa de complicaciones mayores (hematoma raquídeo, meningitis bacteriana, trombosis de los senos venosos cerebrales o hernia cerebral). - Tasa de complicaciones menores (dolor de espalda, dolor radicular, cefalea post punción). - Ansiedad anticipatoria del paciente. - FN, FP, resultados indeterminados. - Grado de confianza diagnóstica. Satisfacción del paciente

Pregunta de investigación 2	
DESCRIPCIÓN	ALCANCE
Población	Pacientes con DCL estudiados en centros o consultas especializadas en demencia, con o sin sospecha explícita de EA
Intervención	Determinación de biomarcadores (beta amiloide [Aβ] y tau) en LCR mediante PL.
Comparación	Estudio habitual mediante diferentes herramientas (incluyendo pruebas complementarias) de EA a los 10 años de seguimiento en pacientes con DCL y con antecedentes familiares de EA
Resultados	- Satisfacción de los pacientes - Calidad de vida relacionada con la salud - Ansiedad - Modificación del curso de la EA y del manejo terapéutico (farmacológico y no farmacológico)

3.2. Búsqueda bibliográfica

Para responder a las preguntas planteadas se realizó una búsqueda bibliográfica estructurada de forma secuencial y jerárquica por el siguiente orden:

En primer lugar, se realizó una búsqueda centrada en informes de ETS, GPC y documentos de estrategias de diagnóstico precoz de EA en pacientes con DCL con la finalidad de identificar documentos que respondieran directamente a las preguntas y elaborar una adaptación a nuestro entorno. La estrategia de búsqueda y el resultado de la misma se muestran en el Anexo 1.1 y el resultado (diagrama de flujo) en el Anexo 1.2.

Se realizó una búsqueda sistemática en diferentes bases de datos bibliográficas electrónicas (Cochrane Library, Medline y Embase), y en páginas web de agencias de evaluación de tecnologías, así como en:

- TripDatabase, International Guidelines Library (GIN)
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- Guíasalud (<https://portal.guiasalud.es/>)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Canada's drug and health technology agency (CADTH)
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)

A continuación, y con el objeto de responder a la preguntas de investigación, se realizaron búsquedas seleccionando RS y EC de estudios publicados en los idiomas inglés y español. Estas búsquedas se llevaron a cabo en 3 bases de datos: MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library con un límite temporal entre enero 2019 y julio de 2024.

La estrategia de la búsqueda bibliográfica de RS y EC se describe en el Anexo 2.1 y el resultado (diagrama de flujo) en el Anexo 2.3.

Se incluyen, además, documentos identificados por los autores de este informe tras búsqueda en literatura gris y referencias cruzadas.

Estas búsquedas fueron diseñadas por el equipo de autores incluyendo una validación previa por parte de los autores clínicos a los que se les pidió también que aportasen bibliografía u otros elementos de información que considerasen podrían ser de utilidad.

En el caso de que finalmente fuera preciso resolver las preguntas planteadas mediante una técnica de consenso, las búsquedas se utilizarían para suministrar al panel de expertos la evidencia disponible y las bases para la discusión.

La bibliografía se gestionó con la ayuda del gestor bibliográfico Zotero que también fue utilizado para la eliminación de duplicados y en celdas de tablas Excel organizadas ad hoc. De esta forma, se identificaron y eliminaron duplicados y se constituyó la base de datos de trabajo para cada pregunta.

3.3. Selección de los estudios y evaluación de la calidad

La selección de los estudios se realizó teniendo en cuenta el formato PICO de las preguntas y los diseños definidos, utilizándose los estudios publicados en los idiomas inglés y español. Tanto la lectura por título y resumen como la lectura a texto completo se realizó por dos investigadores de forma independiente y cegada. En caso de discrepancia, ésta se resolvió por un tercer investigador.

La calidad de los estudios identificados y considerados para su inclusión como elementos de evidencia utilizables, esto es, tras la selección y lectura a texto completo, se realizó siempre por dos investigadores del equipo elaborador de forma ciega e independiente, que consensuaron la valoración final de cada elemento de evidencia. En caso de discrepancia entre los observadores, se resolvió con la participación de un tercer investigador. Se utilizó el instrumento AGREE-II (30) para las GPC, la herramienta AMSTAR-2

(31) para las RS, y la escala de la colaboración CASPe (Critical Appraisal Skills Programme) (32) para los estudios de evaluación económica y la herramienta CERQual (33) para valorar el grado de confianza de estudios cualitativos. La graduación de la certeza de la evidencia disponible se resumió con los criterios descritos en el sistema GRADE (34).

3.4. Extracción de datos

La extracción de datos se realizó por duplicado en todos los elementos de evidencia identificados.

Para la extracción de la información relevante de los estudios incluidos en la revisión se utilizó un formato de tablas Excel previamente diseñado con el objetivo de resumir las principales características del estudio (diseño, ámbito geográfico y asistencial en el que se enmarca dicha evaluación, pacientes incluidos y otras variables de interés).

Para realizar los análisis incluidos en el metanálisis (35) de este informe se utilizaron las librerías “meta” y “metafor” del programa RStudio (versión 4.4.1) (36) y para la elaboración de los gráficos de riesgo de sesgo se utilizó la herramienta *robvis* (37).

La síntesis de la evidencia y la valoración de la calidad de la misma se llevaron a cabo utilizando la metodología del sistema GRADE, produciéndose al final las tablas de síntesis correspondientes. La información extraída en las tablas de resumen de la evidencia fue elaborada con la ayuda de la aplicación GRADEPRO-GDT(38). El grupo de trabajo encargado de las síntesis y valoración de la evidencia estuvo constituido por el equipo elaborador.

4. Resultados

4.1. Validez de la determinación de biomarcadores en LCR en DCL

Con el objetivo de encontrar documentos de síntesis que pudieran contestar a las preguntas de investigación planteadas, se realizó una búsqueda panorámica de documentos secundarios como GPC, informes de ETS y documentos de sociedades científicas.

La estrategia de búsqueda se describe en el Anexo 1.1 y su resultado (diagrama de flujo) en el Anexo 1.2. Se incluyó, además, un documento identificado por el equipo elaborador de este informe tras búsqueda en literatura gris.

Se obtuvieron 68 documentos (67 en la búsqueda bibliográfica y 1 en literatura gris), siendo 13 duplicados. Los 55 restantes (Anexo 1.3) fueron leídos a título y resumen descartándose 48 (Anexo 1.5). Los 7 documentos restantes fueron leídos a texto completo descartándose 4 de ellos (Anexo 1.6). De los 3 restantes cabe destacar los siguientes documentos:

El estudio de Tahami et al (2023) (39), de calidad moderada-alta, es una RS de Guías de Práctica Clínica (GPC) para el DCL y la demencia por EA.

El objetivo de esta revisión fue identificar y resumir las guías actuales de práctica clínica para la detección, el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento en el continuo de la EA. Seleccionaron 53 guías de práctica clínica llevando a cabo la extracción de datos de todas ellas, aunque en esta RS finalmente se incluyeron 15 de ellas, las publicadas con fecha posterior a 2018. Siete guías proporcionaron recomendaciones para poblaciones con demencia por EA. Tres guías se centraron en el DCL (40,41,42), de las cuales, **solo la guía de la Academia Estadounidense de Neurología (AAN) de 2018 indicaba claramente “DCL debido a EA”(41)**. Cinco guías incluían recomendaciones tanto para EA como para DCL (43,44,45,46,47).

En esta RS se recogen recomendaciones, entre otras, sobre realización de pruebas y diagnóstico:

- En lo que respecta al uso de biomarcadores en DCL, la guía AAN de 2018 (40) refiere que el uso de biomarcadores en pacientes con DCL es un campo en rápida evolución, pero hasta la fecha no hay biomarcadores que hayan demostrado claramente predecir la progresión en pacientes con DCL. Los clínicos pueden plantear la opción de investigación de biomarcadores o derivar a los pacientes o ambas, si ello es posible.
- La guía danesa (42) recomienda utilizar biomarcadores de la EA como parte de una evaluación de sospecha de DCL sólo tras una cuidadosa considera-

ción, ya que la especificidad de estos biomarcadores es relativamente baja, lo que conlleva muchos casos de FP. Los biomarcadores pueden utilizarse en situaciones en las que en la consulta de un paciente con DCL se considera crucial identificar la causa subyacente de los problemas cognitivos.

- A las personas con DCL no se les debe ofrecer de forma rutinaria un examen de biomarcadores de la EA basado en análisis del LCR, imágenes de amiloide o imágenes funcionales (18F-FDG-PET).
- En la guía coreana (46), incluyen la siguiente pregunta: ¿Es posible aumentar la precisión del diagnóstico de EA realizando pruebas de A β , tau total y tau fosforilada en el LCR de pacientes con DCL o demencia? Y hacen la siguiente recomendación: Las pruebas de A β , tau total y tau fosforilada en el LCR pueden aumentar la precisión del diagnóstico de EA en pacientes con DCL o demencia. Estas pruebas pueden considerarse para el diagnóstico diferencial de EA.

Esta RS tiene algunas limitaciones; no se extrajeron datos de las declaraciones de consenso de expertos, lo que podría haber excluido recomendaciones relevantes. No se incluyó la herramienta AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument) ya que no se utilizó para evaluar la calidad de todas las guías incluidas (sólo fueron evaluadas 4 de ellas con esta herramienta: la guía de demencia de Malasia, la irlandesa y la australiana en sus dos ediciones, 2018 y 2019). Además, no se informó la solidez de las recomendaciones formuladas, aunque se informó una justificación de las mismas cuando estuvo disponible.

Respecto a esta pregunta, en sus conclusiones señalan que las recomendaciones para la detección del DCL debido a la EA y la demencia asociada a esta enfermedad siguen siendo limitadas.

Todas las GPC incluidas en esta RS (tanto las publicadas antes de 2018 como las publicadas con fecha posterior a 2018) comparten recomendaciones similares para la detección, el diagnóstico y el tratamiento. En ninguna de estas guías publicadas se mencionó la detección de poblaciones asintomáticas o de poblaciones generales con deterioro subjetivo de la memoria.

En esta revisión refieren que las pruebas de biomarcadores (de imagen y/o de LCR) no se recomendaron específicamente en 4 de las guías incluidas en esta RS con fecha de publicación anterior a 2018 ni en 2 de las que tenían fecha de publicación posterior a 2018, lo que indica una falta de apoyo para su uso rutinario. Dos guías con fecha posterior a 2018 consideraron la posibilidad de ofrecer pruebas de biomarcadores a personas con DCL para aclarar la causa subyacente del deterioro cognitivo, pero no recomendaron su uso para el diagnóstico de rutina (40,42).

Por tanto, las recomendaciones para la práctica clínica en el continuo de la EA se han mantenido en gran medida constantes y sin cambios en varios países y regiones del mundo durante las últimas dos décadas, sin recomendaciones para el cribado o la realización de pruebas de biomarcadores en poblaciones asintomáticas.

Tabla 2. Resumen de las recomendaciones sobre realización de pruebas y diagnóstico de las 15 guías publicadas entre 2018 y 2022

Recomendación	Guías que incluyen recomendaciones	Fundamento de la recomendación
Pruebas cognitivas breves (se enumeran algunos ejemplos), teniendo en cuenta otros resultados de pruebas y el contexto clínico general	AAN 2018 (40) Guía danesa DCL (42) Guía india de demencia (45) Guía coreana de demencia (46) Guía NICE demencia (48) Guía irlandesa de demencia (49)	Diversos instrumentos tienen una precisión diagnóstica aceptable para detectar el DCL, sin que ninguno de ellos sea superior a otro. Una prueba cognitiva breve debe interpretarse en el contexto de los resultados de otras pruebas y del contexto clínico general. A pesar de algunos defectos metodológicos en cuanto a la base de pruebas, los hallazgos muestran que las pruebas cognitivas aportan información útil en la evaluación de la demencia y el DCL. Las pruebas de función cognitiva proporcionan más información para la evaluación clínica y ayudan a los clínicos a diagnosticar los subtipos de demencia. El rendimiento del paciente puede verse afectado por la educación, el idioma, la audición y la cultura. Se puede considerar la administración del Mini Mental State Examination (MMSE) para determinar si la función cognitiva general de los pacientes ha alcanzado el nivel de demencia. NICE sugirió utilizar pruebas cognitivas validadas en la evaluación inicial o si aún se sospecha demencia.
No se recomienda el uso de pruebas de biomarcadores para el diagnóstico de rutina.	AAN 2018 (40) Guía danesa DCL (42) EANM (43) Guía NICE demencia (48)	Actualmente no existen biomarcadores que hayan demostrado de manera concluyente predecir la progresión; la especificidad de estos biomarcadores es relativamente baja, lo que implica muchos casos de FP. Los biomarcadores se pueden utilizar en situaciones en las que, en consulta con una persona con DCL, se considera crucial identificar la causa subyacente de los problemas cognitivos, y para minimizar la carga de pruebas para los pacientes, los médicos pueden considerar el uso de biomarcadores o imágenes más especializadas para personas con sospecha de EA en las que persiste la incertidumbre diagnóstica. Los proveedores deben considerar la edad de un paciente antes de derivarlo a pruebas de biomarcadores debido a la falta de confiabilidad de algunas pruebas en personas mayores. Las pautas de la EANM sugirieron que el uso de [18F] FDG-PET podría ser complementario a otros biomarcadores para diferenciar la EA de otros subtipos.
Considere ofrecer un examen de biomarcadores para la EA basándose en el análisis del LCR o imágenes de amiloide para aumentar la certeza de la EA.	Guía danesa DCL (42) Guía coreana de demencia (46) Guía NICE demencia (48)	La prueba de A β , tau total y tau fosforilada en el LCR puede aumentar la precisión del diagnóstico de EA en pacientes con DCL o demencia, reduciendo la incertidumbre diagnóstica.
Los médicos pueden analizar la opción de investigar biomarcadores o derivar pacientes, o ambos, si ello es posible.	AAN 2018 (40)	Se espera que la identificación de biomarcadores que puedan estratificar el riesgo sea particularmente importante para el pronóstico. No hay biomarcadores que hayan demostrado claramente predecir la progresión en pacientes con DCL.
La prueba del LCR se puede utilizar para confirmar/diferenciar el diagnóstico de EA	Guía coreana de demencia (46) Guía NICE demencia (48)	Evidencia procedente de estudios con metanálisis.
La obtención de imágenes de la EA se centra en la captación de amiloide y FDG y en la atrofia estructural para aumentar la precisión del diagnóstico.	Guía danesa DCL (42) EANM (43) Guía NICE demencia (48)	Ofrecer imágenes funcionales (PET-FDG [18F]) podría aclarar la presencia o ausencia de EA; ofrecer imágenes estructurales puede excluir otras causas de deterioro cognitivo, establecer el subtipo de demencia y aumentar la sensibilidad y precisión del diagnóstico de EA al evaluar la atrofia del MTL y al excluir otras enfermedades causales. El médico tratante puede considerar el uso de FDG-PET en función de la calidad variable de la evidencia, que va desde muy baja a moderada. A pesar de que ahora hay productos autorizados disponibles para la obtención de imágenes de amiloide, existen pocas investigaciones sobre su precisión y asequibilidad. Se considera que la PET con (18F) FDG es un factor desencadenante de la neurodegeneración y la progresión. Los estudios clínicos sugieren que la PET con (18F) FDG es un biomarcador independiente para predecir la progresión a EA en personas con DCL, junto con la beta-amiloide y la proteína tau, independientemente del volumen del hipocampo y del estado de la PET con amiloide.

AAN = American Academy of Neurology; EANM = European Association of Nuclear Medicine; NICE = National Institute for Clinical Excellence

La guía NICE de 2018 (directriz NICE NG97) (48) con respuesta a la pregunta de revisión en 2023 (50). La GPC de 2018 aborda el diagnóstico y tratamiento de la demencia, pero el ámbito de aplicación excluye a las personas con DCL, excepto cuando ya se sospecha o se ha confirmado el diagnóstico demencia. **Esta guía en sí no tenía preguntas de revisión específicas sobre el DCL.**

NICE en 2023, decidió que sería apropiado realizar una revisión de la guía de 2018 para considerar si el alcance de dicha guía debería ampliarse para incluir el DCL en la fase prodrómica temprana de la demencia. En general, la evidencia presentada por las partes interesadas no se consideró suficiente para desarrollar recomendaciones sólidas basadas en evidencia en ese momento y tras una revisión del alcance, indica que la evidencia disponible es insuficiente para hacer recomendaciones sólidas sobre el DCL en el contexto de la demencia. Debido a esta falta de evidencia robusta, se consideró prematuro ampliar el alcance de la guía sobre demencia para incluir el DCL. Como resultado, se decidió no actualizar la guía.

No obstante, reconociendo la importancia del tema para las partes interesadas, NICE decidió remitir este asunto a un nuevo comité de priorización para su evaluación y consideración futura. En el Anexo 3, se detallan las investigaciones y consideraciones que hizo la NICE para llegar a esta conclusión.

La guía SIGN de 2023, (51) elaborada en Escocia, no fue incluida en la RS de Tahami pues fue publicada tras el cierre de las búsquedas. Esta Guía incluye la siguiente pregunta de investigación (PICO):

«¿Cuál es el papel de los procedimientos de investigación y los biomarcadores en el diagnóstico y tratamiento de la sospecha de demencia?»

La población incluida fueron personas con sospecha de demencia (EA, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, demencias mixtas, demencia de la enfermedad de Parkinson).

Para responder a esta pregunta identifica 3 respuestas:

4.1.1. Dificultades en la interpretación de las pruebas relativas al valor diagnóstico de los diferentes biomarcadores (en LCR, en sangre o de imagen) para diagnosticar la EA

Señala que los estudios y metanálisis son heterogéneos, varían en la metodología y en los test utilizados en las pruebas del LCR, también en los rangos de referencia utilizados para definir los resultados anormales, la edad de los participantes, la duración y la calidad del seguimiento y si se ha evaluado la neuropatología previamente o no; todo ello dificulta la comparación entre los diferentes estudios.

Al evaluar la precisión diagnóstica de los biomarcadores del LCR en estudios clínicos, la confirmación neuropatológica del diagnóstico es importante para establecer las tasas de patología de la EA en los participantes de control o como copatología en las personas diagnosticadas clínicamente con demencia no relacionada con el Alzheimer.

Y por último que la edad también es un factor a tener en cuenta, ya que los exámenes postmortem del 20-40% de las personas asintomáticas mayores de 80 años (dependiendo de los criterios clínicos utilizados) muestran neuropatología de la EA. Se observan proporciones similares de resultados anormales de A β /tau en LCR en personas asintomáticas de esta edad.

4.1.2. Uso de biomarcadores en LCR establecidos para diferenciar entre la EA y otras formas de demencia

Para responder a esta pregunta emplean 3 estudios:

- **Un metanálisis Cochrane de Kokkinou et al. (2021)** (52) cuyo objetivo fue determinar la precisión de la A β 42 en plasma y LCR para distinguir la demencia por EA de otros subtipos de demencia en personas que cumplieran los criterios para un síndrome de demencia. Se incluyeron 39 estudios transversales (5000 participantes) que utilizaron los niveles de A β 42 en el LCR para diferenciar la demencia por EA de otros subtipos de demencia. No se incluyeron que utilizarasen niveles de A β 42 plasmático por no cumplir los criterios de inclusión. Ningún estudio fue calificado como de bajo riesgo de sesgo en todos los dominios de QUADAS-2, encontrando alto riesgo de sesgo predominantemente en los dominios de selección de pacientes y prueba índice.

La precisión del A β 42 en el LCR para diferenciar la demencia de la

EA de otros subtipos de demencia, muestra una sensibilidad agrupada de 13 estudios ($n=1.704$) que fue del 79% (IC del 95%: 0,73 a 0,85) y la especificidad agrupada fue del 60% (IC del 95%: 0,52 a 0,67).

Para diferenciar la EA de la demencia vascular, los datos agrupados de 11 estudios ($n=1.151$) proporcionaron una sensibilidad del 79% (IC del 95%: 0,75 a 0,83) y una especificidad del 69% (IC del 95%: 0,55 a 0,81).

Los datos correspondientes para diferenciar la EA de la demencia frontotemporal (17 estudios, $n=1.948$) proporcionaron una sensibilidad del 85% (IC del 95%: 0,79 a 0,89) y una especificidad del 72% (IC del 95%: 0,55 a 0,84).

Y para diferenciar la EA de la demencia con cuerpos de Lewy (9 estudios, $n=1.929$); la sensibilidad fue del 77% (IC del 95%: 0,70 a 0,83) y la especificidad del 66% (IC del 95%: 0,51 a 0,78).

Los autores concluyeron que $A\beta_{42}$ en LCR por sí solo no debería utilizarse para diferenciar entre la demencia de la EA y las demencias no relacionadas con la EA

- **El estudio de Olsson et al (2016)** (53) es una revisión sistemática y meta-análisis del rendimiento diagnóstico de los biomarcadores del LCR para diferenciar a pacientes con EA y participantes de control cognitivamente sanos, que arroja los siguientes resultados: para t-tau la razón de medias fue 2,54 (IC del 95%: 2,44 a 2,64; $p<0,0001$ (15 estudios, $n=18.427$)); para p-tau (89 estudios, $n=12.624$) la ratio de medias fue de 1,88 (IC del 95%: 1,79 a 1,97; $p<0,0001$) y para $A\beta_{42}$ en LCR (131 estudios, $n=16.790$), la ratio de medias fue de 0,56 (IC del 95%: 0,55 a 0,58; $p<0,0001$).

Los resultados para estos biomarcadores del LCR a la hora de distinguir entre personas con DCL debido a la EA y personas con DCL estable (a los dos años de seguimiento) fueron similares.

Cómo se ha indicado anteriormente la interpretación de la relevancia de estos resultados para la práctica clínica es difícil debido a los diferentes rangos de referencia utilizados en los estudios. No obstante, los autores del estudio concluyeron que había suficiente consistencia en las proporciones de los biomarcadores para que pudieran utilizarse en la práctica clínica.

- La **revisión sistemática Cochrane de Ritchie et al. (2017)** (54) examinó la t-tau y el cociente tau/ $A\beta$ del LCR para el diagnóstico de la demencia de la EA en personas con DCL en centros de atención secundaria y terciaria. Se utilizaron los criterios NINDS-ADRDA para la EA y el DCL se definió utilizando los criterios de Petersen, Petersen revisado, y/o Matthew. Respecto a la precisión del cociente p-tau/ $A\beta$ en LCR, la sensibilidad osciló entre el 80% y el 96% y la especificidad entre el 33% y el 95%. No fue posible combinar los estudios debido al reducido número total de casos (140).

Los autores concluyeron que las pruebas de biomarcadores en LCR parecen tener mayor sensibilidad que especificidad y, por lo tanto, podrían ser más útiles para descartar la EA como etiología del DCL que para confirmarla.

4.1.3. Biomarcadores de LCR establecidos comparados con resultados del aPET en pacientes con DCL

Para responder a esta pregunta la guía SIGN de 2023 empleó **un estudio de modelización** (55) basado en datos transversales de 377 participantes con una edad media de 72,1 años y exploró los cambios en las trayectorias de los biomarcadores de LCR en función de la relación de volumen de actualización estandarizada (SUVR) de aPET. De los 377 pacientes, 135 participantes presentaban DCL y 242 no tenían deterioro cognitivo. Ningún participante tenía diagnóstico de EA. El 40% de la población del estudio tenía un escáner aPET positivo. En el modelo, los cambios en los marcadores del LCR precedieron al depósito anormal de amiloide medido por la positividad de aPET.

Otro estudio transversal (56) (n=64, edad media 66,3) exploró los datos de los biomarcadores de aPET y LCR junto con los diagnósticos clínicos en personas que estaban siendo estudiadas por problemas cognitivos. Cuarenta y uno de los participantes tenían un diagnóstico clínico de EA. El biomarcador A β 42 en LCR (con un valor de corte 706,5 pg/mL) tuvo la correlación más fuerte con un resultado positivo de aPET con 18 F-Flutemetamol y en este punto de corte tuvo una sensibilidad y especificidad del 87% y 88% respectivamente.

El último estudio empleado para responder a esta pregunta fue el de **Zwan et al. (2014)** (57) que con una muestra de 136 pacientes examinó la concordancia entre los biomarcadores del LCR y los resultados de la aPET con 11C-Pittsburgh compound B (PIB). Los diagnósticos clínicos que no fueron informados por los biomarcadores y los resultados de la aPET fueron DCL (n=22), demencia no Alzheimer (n=34) y demencia Alzheimer (n=64). Hubo 16 participantes de control que tenían quejas subjetivas de memoria, pero no presentaban anomalías en las investigaciones cognitivas, neurológicas y psicológicas. En todos los participantes del estudio, la concordancia entre los resultados de la aPET 11C PIB y el A β 42 con un valor de corte <550ng/L fue del 84%. En el punto de corte más amplio de 640ng/L fue del 90% y cuando se combinó con los datos del biomarcador tau fue del 89%. Para las personas con EA, la concordancia de 11C PIB aPET con la medida de A β 42 en un punto de corte de <640 ng/L fue del 92%, mientras que para el grupo de control fue del 75%.

4.2. Efectividad para la predicción de EA en pacientes con DCL a través del estudio de biomarcadores en LCR

Como ya se ha comentado, la **GPC del NICE en su revisión de 2023** (50), al considerar la posibilidad de incluir el estudio del DCL en su alcance, destaca la falta de pruebas sólidas en este ámbito para formular recomendaciones basadas en la evidencia (véase anexo 3).

Por ello, concluye lo siguiente: No actualizar la guía sobre demencia. Sin embargo, dado que este tema es importante para sus grupos de interés, lo remitirán a un nuevo comité de priorización de temas para su valoración. Es relevante pues NICE en esta consideración dice ser consciente de las nuevas terapias para el DCL y la demencia leve.

La **GPC de SIGN 2023** (51) para esta pregunta concluye que no hay evidencia suficiente que respalde el uso clínico rutinario de biomarcadores en LCR. Muchos biomarcadores pueden ser inespecíficos, reflejando comorbilidades asociadas más que demencia.

Hace las siguientes recomendaciones:

La prueba de biomarcadores establecidos del LCR debe ser organizada por especialistas en demencia después de la evaluación clínica.

Los riesgos y beneficios de realizar una PL deben discutirse con la persona y se deben gestionar los riesgos.

Esta guía hace una serie de consideraciones para el uso de biomarcadores en LCR obtenidos mediante PL (Ver anexo 4).

Ninguna de las 2 GPC permitía tener recomendaciones fuertes y específicas para el uso de biomarcadores en LCR en pacientes con DCL para el desarrollo de EA desde el DCL.

Dado que la fecha de cierre de la búsqueda bibliográfica de la Guía SIGN fue Julio de 2021, se realizó una búsqueda bibliográfica de RS a partir de esa fecha hasta julio de 2024.

De esta búsqueda se obtuvieron un total de 125 RS, de las que 24 fueron duplicados. Por tanto, fueron identificados 101 estudios para su lectura a título y resumen (anexo 2.4), tras la cual fueron excluidos 96 artículos por los siguientes motivos: 38 otro objetivo, 3 por ser otro tipo de diseño, 1 es un protocolo, 1 un preprint, 23 por hacer referencia a otra patología distinta al DCL o EA, 12 sobre tratamiento farmacológico, 8 sobre biomarcadores sanguíneos y 10 biomarcadores PET (Anexo 2.6).

De los 5 trabajos seleccionados para lectura a texto completo se descartaron 4 (Anexo 2.7): 1 por no responder a la pregunta y 1 por tener otro objetivo y 2 por ser de baja calidad y más antiguos que los seleccionados.

Finalmente se seleccionó una RS con MA para responder a la pregunta (Anexo 2.5). Las principales características de la RS seleccionada pueden consultarse en el Anexo 9.

Para responder a esta pregunta se seleccionó **el estudio de Huszar et al. (2024) (58)**. Es una RS con MA de calidad alta (anexo 8.2), con fecha de cierre de búsqueda en enero de 2024.

Se incluyeron 55 estudios, de 36 cohortes o centros diferentes de pacientes que se dividieron en 3 grupos, sin deterioro cognitivo o solo con quejas cognitivas subjetivas (SDC), con DCL (según los criterios de Petersen) y mixto (en la que los resultados se expresaron de forma conjunta para el grupo SDC y el grupo DCL) ($N = 7793$).

Los resultados publicados por este metanálisis incluyeron DCL y mixto en el mismo grupo pues aseguran que no encontraron diferencias en el metanálisis. No obstante el equipo elaborador de este informe decidió seleccionar solo los estudios que incluían exclusivamente pacientes con DCL y en los que la técnica utilizada para el diagnóstico fue la determinación de biomarcadores obtenidos mediante PL, descartándose así mismo los estudios en los cuales la técnica diagnóstica utilizada fue sólo aPET. En el Anexo 5.1 se listan los estudios seleccionados, el vaciado de los mismos y el análisis del riesgo de sesgo.

Se incluyeron, por tanto, 12 estudios con determinación en LCR de A β ($n = 2.000$; de los que 1.058 son GI y 942 GC) (59-70) y 5 estudios con determinación de A β y p-tau en los que se hacen 3 análisis de subgrupos con muestras de tamaño variable (59,62,64,66,71) (anexo 5.1).

El rango de edad medio en los estudios con determinación A β fue desde 57,9 a 72,8 y en los estudios con determinación de A β y p-tau fue desde 64 a 75,2. El seguimiento tuvo un rango promedio entre 18 y 108 meses para los estudios con determinación A β y de 29 a 108 meses en los estudios con determinación A β y p-tau.

La exposición evaluada fue la evidencia de acumulación de beta amiloide en el LCR (el β -amiloide se determinó mediante A β 42 en LCR o mediante la relación A β 42/40 en LCR). La falta de exposición, se describió como falta de acumulación patológica de beta amiloide en el examen de una muestra de LCR.

En el metanálisis realizado para este informe se utilizó como medida de asociación el odds ratio (OR), aunque en los estudios originales hubiesen empleado otras medidas de asociación.

Los estudios incluidos diferían en la forma de medir la exposición (datos solo para A β o en combinación con p-tau), también hubo diferencias en las técnicas utilizadas para medir la misma; se utilizó una muestra de determinación de β -amiloide mediante A β 42 en LCR o mediante la relación A β 42/40 en LCR. Además, la determinación de biomarcadores se midió con diferentes puntos de corte.

4.2.1. Progresión de DCL a demencia mediante la exposición a Aβ en términos de OR

El metanálisis de modelos mixtos realizado por el grupo elaborador con un total de 2.000 sujetos mostró una asociación significativa entre la positividad a Aβ y unas mayores tasas de progresión. En comparación con los no expuestos, la OR de progresión a demencia en los positivos para amiloide fue OR = 5,55 [IC_{95%} 4,43; 6,95]. En el análisis de la heterogeneidad se obtuvo un I² de 45,2% (p_{valor} = 0.0442).

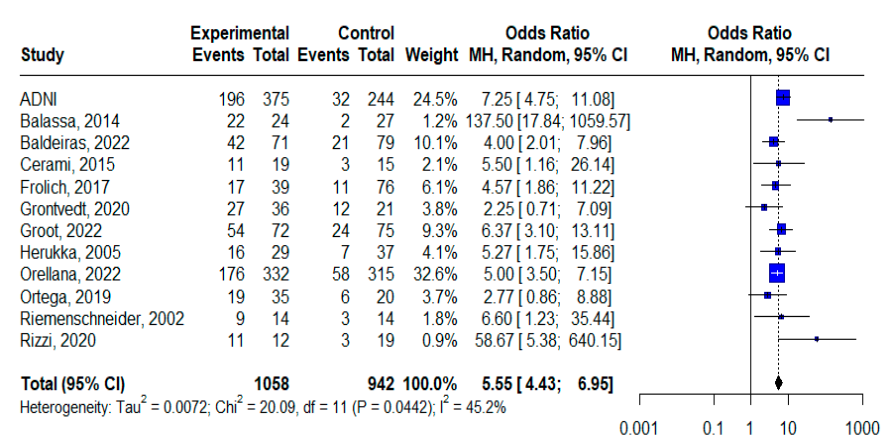


Figura 2. Progresión de DCL a demencia mediante la exposición a Aβ en términos de OR

Se realizaron distintos análisis de subgrupos:

Según la forma de definir la exposición (concentración de Aβ42 o relación Aβ42/40 en LCR) se obtuvo un OR = 6,36 [IC_{95%} 3,61; 11,21]; I² = 55.9% (p_{valor} = 0,0201) para el grupo de determinación mediante Aβ42 en LCR. Para el grupo de determinación mediante la relación Aβ42/40 en LCR se obtuvo un OR = 5 [IC_{95%} 3,74 ; 6,68]; I² = 0% (p_{valor} = 0,6569). Se evaluó la heterogeneidad entre los subgrupos obteniéndose un p_{valor} = 0,4580 por lo que no se puede rechazar la hipótesis nula de que los efectos de los subgrupos no difieren entre sí, por lo que forma de definir la exposición no parece afectar a la estimación de la medida del efecto.

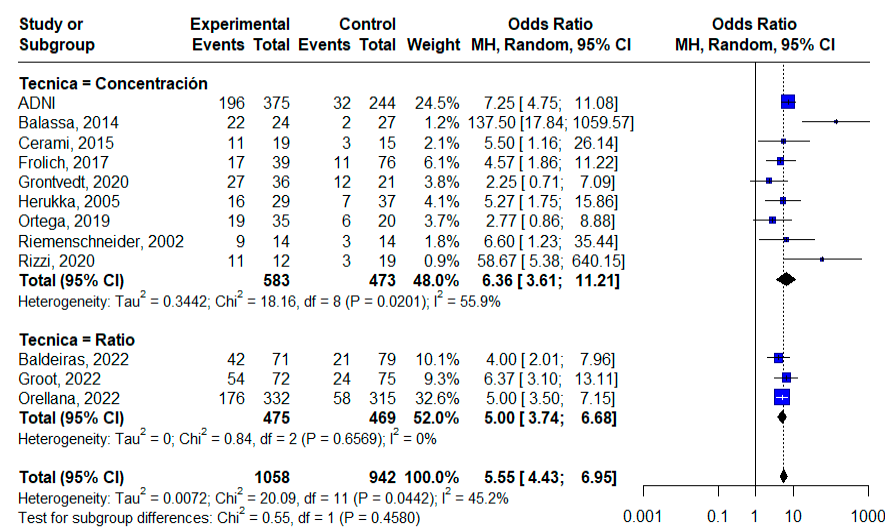


Figura 3. Metanálisis subgrupo de forma de definir la exposición (concentración de Aβ42 o relación Aβ42/40 en LCR)

En el metanálisis de subgrupos definido por el riesgo de sesgo de los estudios se obtuvo un OR = 5,91 [IC_{95%} 4,69 ; 7,45]; I² = 44% (p_{valor} = 0,0654) para el grupo de bajo riesgo de sesgo. Para el grupo de riesgo de sesgo moderado se obtuvo un OR = 2,49 [IC_{95%} 1,1 ; 5,65]; I² = 0% (p_{valor} = 0,8029). El análisis de heterogeneidad entre los subgrupos mostró un p_{valor} = 0,0463 por lo que se rechaza la hipótesis de homogeneidad de las estimaciones de efecto entre los distintos subgrupos, por lo que el riesgo de sesgo de los estudios parece afectar a la estimación de la asociación infraestimando el OR conjunto.

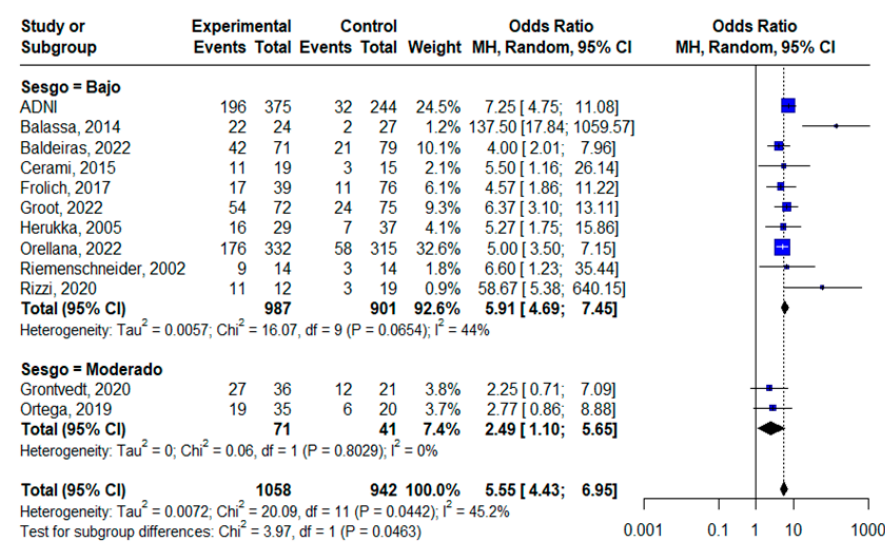


Figura 4. Metanálisis subgrupos por riesgo de sesgo

También se realizó análisis para evaluar la posible confusión debida a variables continuas relacionadas con características de las poblaciones (edad) o del diseño del estudio (tiempo de seguimiento):

El análisis de metarregresión de la edad media no mostró asociación entre el OR estimado en los distintos estudios y la edad media de los pacientes incluidos en cada uno de ellos ($\beta = -0,0168$, $[IC_{95\%} -0,0951; 0,0616]$, $p_{valor} = 0,6747$).

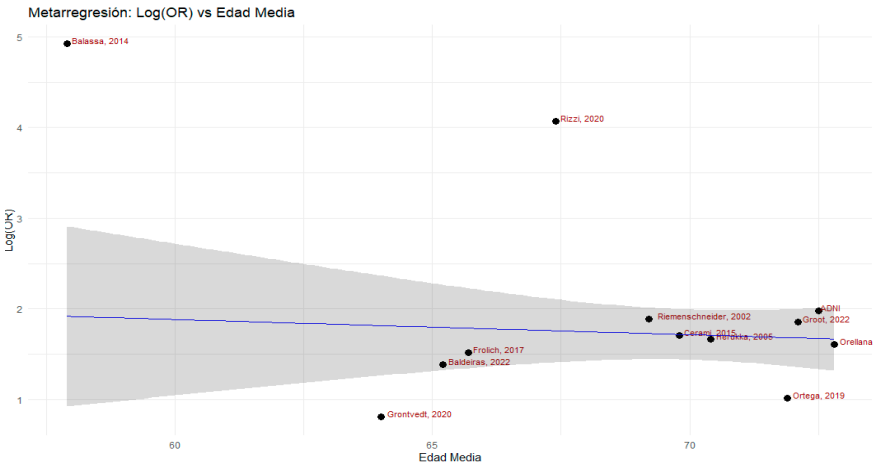


Figura 5. Metarregresión edad media

El análisis de metarregresión realizado para examinar el papel del tiempo de seguimiento tampoco mostró asociación entre la variable evaluada y los OR (beta = -0,0016, [IC_{95%} -0,0145; 0,0113], p_{valor} = 0,8075).

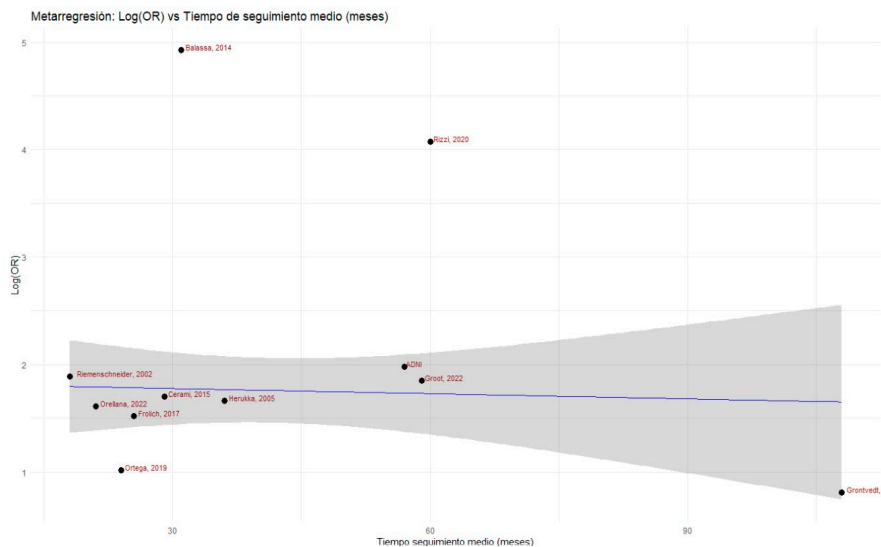


Figura 6. Metarregresión tiempo medio de seguimiento (meses)

Se realizaron también análisis del posible riesgo de sesgo de publicación mediante un gráfico de embudo (funnel-plot) (anexo 5.2) y análisis de sensibilidad para conocer el posible efecto de la inclusión o no del estudio ADNI (46) y de los estudios con estimaciones atípicas (outliers) de OR (anexo 5.3). El análisis del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el MA de este informe se muestra en el anexo 5.4.

4.2.2. Progresión de DCL a demencia mediante la exposición a A β y p-tau en términos de OR

Para este resultado se analizó el efecto de distintas combinaciones de p-tau y A β , comparándose la asociación de desarrollo de EA y las distintas exposiciones A+T+, A+T- y A-T+ frente A-T-:

- La OR de progresión a demencia en los pacientes que mostraron A+T+ frente a A-T- fue de 10,22 [IC_{95%} 6,79 ; 15,37]; $I^2 = 0\%$ ($p_{\text{valor}} = 0,7085$) .
- La OR de progresión a demencia en los pacientes que mostraron A+T- frente A-T- fue de 2,37 [IC_{95%} 1,32 ; 4,24], $I^2 = 0\%$ ($p_{\text{valor}} = 0.4878$)
- La OR de progresión de los pacientes que mostraron A-T+ frente a A-T- fue de 1,33 [IC_{95%} 0,52; 3,41], $I^2 = 38,4\%$ ($p_{\text{valor}} = 0,1652$)

El análisis de la heterogeneidad entre grupos muestra un $p_{\text{valor}} < 0,0001$, por ello, puede concluirse que existen diferencias estadísticamente significativas en la estimación de los OR entre las distintas combinaciones de A β y p-tau, obteniéndose una asociación mayor en presencia de ambas exposiciones.

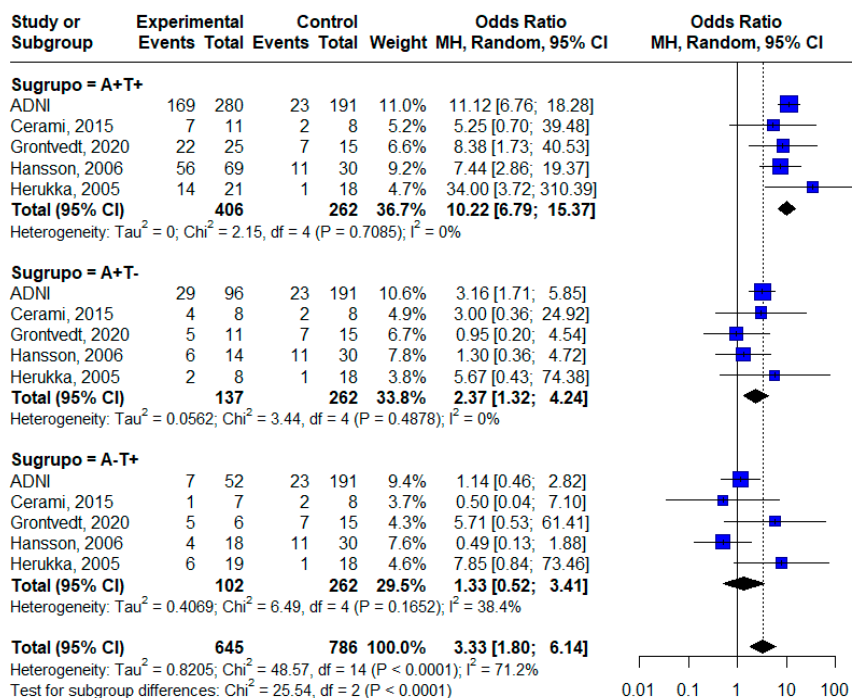


Figura 7. Metanálisis de progresión de DCL a demencia mediante la exposición a A β y p-tau en términos de OR

4.3. Resultados en seguridad

Para responder a este dominio se seleccionó la GPC de SIGN elaborada en 2023 y un estudio (Hampel et al.)(18).

4.3.1. Guía SIGN (2023) (51):

Esta GPC hace las siguientes consideraciones sobre seguridad para el uso de biomarcadores en LCR:

- El grupo de expertos de la Alzheimer's Association indica que las pruebas de LCR deben ser organizadas por expertos en demencia después de la evaluación clínica para permitir el asesoramiento apropiado de la prueba, la evaluación de seguridad y el consentimiento.
- Para obtener muestras de biomarcadores del LCR se debe realizar una PL. Aunque se trata de una prueba invasiva, los riesgos son mínimos cuando la realiza personal con la formación adecuada.
- Un estudio de seguimiento de pacientes de clínicas de memoria sometidos a PL (n=3.456), incluyó a personas con diagnóstico de DCL (25,3%), EA (28,4%) y otras demencias (12,6%). Los efectos adversos notificados tras procedimientos satisfactorios incluyeron dolor de espalda (17%) y cefalea (19%). En otro estudio, se informó de que en participantes cognitivamente sanos, los más jóvenes (edad media de 28 años) presentaban tasas ligeramente superiores de acontecimientos adversos (14,1%) que el grupo de control de más edad (12,5%, edad media 73 años). Una revisión más amplia de la seguridad de la PL coincidió con estos hallazgos (18).

Las Directrices de consenso del Programa Conjunto de la Unión Europea (UE) para la Investigación de Enfermedades Neurodegenerativas (JPND) indicaron la necesidad de realizar un examen, una revisión de la medicación y, potencialmente, un diagnóstico por imagen antes de realizar una PL segura.

4.3.2. El estudio de Hampel et al. (2022) (18).

Es un estudio referenciado en la guía SIGN 2023. Se trata de una revisión narrativa de la evidencia más reciente y relevante sobre la seguridad y tolerabilidad de la PL. Según los autores, múltiples estudios retrospectivos y prospectivos indican que la PL se puede realizar de manera segura con bajas

tasas de complicaciones en pacientes con sospecha de EA (<1% de quejas graves que requieren tratamiento especializado).

Uno de los estudios incluido en esta revisión (72), es el estudio de viabilidad multicéntrico prospectivo más grande en la población de interés que involucró a 3868 pacientes que asistieron a clínicas de memoria, de los cuales 3.558 se sometieron a PL y de los cuales 3.456 estaban disponibles para la evaluación de seguimiento. En la población total del estudio, el 20% de los participantes tenía deterioro cognitivo subjetivo, el 25% tenía DCL, el 40% fue diagnosticado con demencia y los individuos restantes fueron diagnosticados con otras enfermedades neurológicas o psiquiátricas. La edad media (desviación estándar [DE]) fue de 66 [11] años y la puntuación media (DE) del Mini-Mental State Examination fue de 25 [5]. La población de estudio de este análisis era representativa de la práctica hospitalaria o ambulatoria utilizando datos del mundo real. Mil sesenta y cinco participantes (31%) informaron quejas posteriores a la PL y muchos menos individuos requirieron intervención médica. Específicamente, 11 pacientes (0,3%) recibieron un parche sanguíneo epidural y 23 pacientes (0,7%) requirieron hospitalización para vigilancia médica. Todos los pacientes se recuperaron completamente después del tratamiento. Basándose en estos hallazgos, los autores concluyeron que la PL se puede realizar de forma segura en pacientes sometidos a un estudio diagnóstico por sospecha de EA, y que el conocimiento de los factores de riesgo se puede aprovechar para reducir la prevalencia de las quejas. En el estudio de la Iniciativa Japonesa de Neuroimagenología de la EA, 198 de un total de 537 individuos (36,9 %) en los grupos de EA leve, DCL tardío y cognitivo normal tenían PL, sin que se informara de ningún EA grave.

Según este estudio, la incidencia del dolor de cabeza típico posterior a la PL varía del 0,9% al 9,0%. Más del 85% de los dolores de cabeza posteriores a la PL se resuelven sin tratamiento.

Otros posibles efectos adversos posteriores a la PL incluyen molestias/dolor en la parte baja de la espalda, entumecimiento a corto plazo de las piernas, náuseas, vómitos y mareos; en casos raros, se han informado síntomas vasovagales como hipotensión o síncope. En el estudio de viabilidad multicéntrico realizado en una cohorte agrupada de 3868 pacientes (72), el 17 % de los pacientes informó dolor de espalda; náuseas, vómitos o ambos, el 2,5 %; mareos, el 1,3 %; y episodio vasovagal, el 0,5 %. En este estudio el diagnóstico de DCL o EA se asoció con un menor riesgo de dolor de cabeza o dolor de espalda que para los controles, después de la PL. Otro estudio de viabilidad que incluyó a 689 pacientes (edad media [DE] 62,4 [9,1] años) informó una incidencia similar de dolor de espalda después de la PL (16,1 %). Otros estudios realizados en poblaciones más pequeñas informaron una menor incidencia de EA no relacionados con cefalea en comparación con estudios a gran escala.

Las complicaciones potencialmente incapacitantes o fatales después de la PL ocurren muy raramente (en <1 en 10.000 pacientes) pero incluyen infección, hemorragia cerebral o espinal, hematoma cerebral epidural o subdural espinal y trombosis venosa cerebral.

El riesgo de efectos adversos no cambia significativamente cuando el procedimiento es realizado por diferentes profesionales de la salud. Un análisis de 675 PL llevado a cabo en estudios de investigación prospectivos informa que en torno al 95% de los procedimientos (640/675) fueron realizados por personal de enfermería entrenado y capacitado, y el resto (35/675) fueron realizados por médicos. El estudio encontró que la incidencia de cefalea postpunción lumbar (PL) es similar cuando el procedimiento lo realiza personal de enfermería entrenado y capacitado en comparación con médicos (odds ratio [OR]: 0,98; IC del 95%: 0,23-4,26; $p = 0,98$).

En un estudio que comparó PL frente a PL simulada, la incidencia de dolor de cabeza después del procedimiento no fue estadísticamente diferente entre los grupos, pero el dolor de cabeza posterior a la PL fue más común para aquellos que expresaron preocupación por esta complicación, lo que sugiere que los factores psicógenos juegan un papel importante en los dolores de cabeza posteriores a la PL. De manera similar, en el estudio multicéntrico de viabilidad de la PL(72), la ansiedad fue un factor de riesgo independiente para el dolor de cabeza posterior a la PL.

En cuanto a los factores de riesgo individuales para eventos adversos relacionados con la PL, la edad joven destaca como el principal factor relacionado con el paciente que incrementa el riesgo tanto de cefalea postpunción como de dolor lumbar. En el estudio de viabilidad multicéntrico, el riesgo de dolor de cabeza típico posterior a la PL en pacientes mayores de 65 años de edad fue un 32% menor que en pacientes más jóvenes (OR 0,68 [IC del 95%, 0,46-1,00]), y el riesgo de dolor lumbar fue un 44% menor (OR 0,56 [IC del 95%, 0,48-0,65]). Se obtuvieron resultados similares en otro estudio de viabilidad, que incluyó a 689 pacientes en tres clínicas de memoria. La edad avanzada se asoció con menores riesgos de cualquier dolor de cabeza (OR 0,93 por año [IC del 95 %, 0,91– 0,96]), dolor de cabeza típico posterior a la LP (OR 0,94 por año [IC del 95 %, 0,92–0,96]) y dolor de cabeza intenso (OR 0,92 por año [IC del 95 %, 0,87–0,97]).

Además, el síndrome de demencia se asocia con un riesgo general reducido de dolor de cabeza posterior a la PL. En el estudio de viabilidad multicéntrico, las personas con DCL y demencia tuvieron menores riesgos de complicaciones que las personas con función cognitiva normal y se han informado resultados similares en un estudio longitudinal que incluyó a 273 participantes. También se ha informado de una baja incidencia de dolor de cabeza posterior a la PL (2 %) en un estudio no controlado de 395 pacientes con demencia. Estos hallazgos parecen indicar que el uso rutinario de la PL

en pacientes mayores con indicaciones apropiadas para la evaluación del DCL o la demencia no debería plantear problemas de seguridad significativos.

En cuanto al sexo, varios estudios informaron que el dolor de cabeza posterior a una PL es más común en mujeres que en hombres, y especialmente en mujeres ≤ 40 años de edad. Sin embargo, el estudio de viabilidad multicéntrico, que fue una gran investigación realizada que fue realizada en población anciana de clínica de memoria para definir factores de riesgo independientes, no encontró evidencia de una diferencia de sexo en adultos mayores en la incidencia de dolor de cabeza o dolor de espalda después de una PL.

En una revisión de 675 PL realizadas en estudios de investigación prospectivos, el riesgo de dolor de cabeza posterior a la PL fue significativamente mayor en los participantes con un índice de masa corporal (IMC) $\leq 25,0$ kg/m² que en aquellos con un IMC más alto (OR 3,3 [IC del 95 %, 1,5-7,0], $p = 0,001$). Otro estudio que involucró a 239 pacientes sometidos a PL de diagnóstico encontró que el IMC no tuvo efecto sobre la incidencia de dolor de cabeza posterior a la PL; sin embargo, los dolores de cabeza posturales tendieron a desarrollarse y resolverse más lentamente en mujeres con los IMC más altos en comparación con aquellas con IMC más bajos.

El miedo al procedimiento es un factor de riesgo modificable importante. En el estudio de viabilidad multicéntrico, se interrogó a los pacientes antes de la PL para identificar dichos miedos o antecedentes médicos relevantes de dolor de cabeza. En comparación con los pacientes que no informaron preocupaciones, los pacientes que se describieron como “muy preocupados” tenían un riesgo significativamente mayor de dolor de cabeza no específico (OR 2,01 [IC del 95 %, 1,39-2,91]) o dolor de espalda (OR 1,41 [IC del 95 %, 1,12-1,78]). De manera similar, se encontró que un antecedente de dolor de cabeza era un factor de riesgo importante para el dolor de cabeza típico posterior a la PL; los OR para el dolor de cabeza leve o severo en los participantes con antecedentes de dolor de cabeza, en comparación con los que no tenían dichos antecedentes, fueron 1,8 (IC del 95 %, 1,4-2,6) y 2,7 (IC del 95 %, 1,9-3,7), respectivamente. Un estudio informó que el dolor de cabeza posterior a la PL fue significativamente más común en individuos con experiencia previa limitada del procedimiento (≤ 2 procedimientos previos) que en aquellos con más experiencia (OR 2,1 [IC del 95 %, 1,1-4,1], $P = 0,03$). Además, un estudio prospectivo informó que la PL es segura cuando se realiza en pacientes con síndrome de Down para investigar la EA.

No se han encontrado resultados sobre otros efectos adversos.

4.4. Resumen de la evidencia

Según el sistema de gradación de la calidad de la evidencia GRADE, la calidad de la evidencia para los diferentes desenlaces de interés fue moderada en algunos de ellos debido a la existencia de riesgo de sesgo serio o de imprecisión en otros.

Los resultados de las tablas de perfil de la evidencia se muestran en el Anexo 6.

5. Perspectiva de pacientes

5.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de la literatura

A pesar de la evidencia de que la determinación de biomarcadores mediante PL podría ser una herramienta de diagnóstico útil para determinar el pronóstico de los pacientes con DCL se conocen menos las experiencias y perspectivas de quienes se someten a ellas.

No se ha encontrado ningún artículo en la búsqueda sistemática de RS que explore las experiencias de someterse a una PL con el objetivo de determinar la posibilidad de evolución a EA tras ser diagnosticado de un DCL.

Se seleccionó, por lo tanto, para responder este dominio un estudio que exploró las experiencias de someterse a una aPET desde la perspectiva de las personas con deterioro cognitivo y sus cuidadores. La **revisión de Couch et al de 2024** (73), pretende abordar esta laguna en la literatura e identificar y sintetizar estudios cualitativos que puedan responder a esta pregunta.

Para evaluar la calidad de la RS de estudios cualitativos encontrada se utilizó la herramienta CerQual (33), siendo de buena calidad tanto en la metodología, como en relevancia, coherencia y extracción de los datos en general que sustentan las conclusiones (Anexo 8.3).

Se consideraron aptos para su inclusión los estudios que presentaban datos cualitativos sobre las perspectivas de las personas con deterioro cognitivo y sus cuidadores después de recibir el diagnóstico de enfermedad tras el resultado de aPET. Se definió deterioro cognitivo si presentaban un deterioro cognitivo subjetivo, DCL o EA u otras demencias relacionadas.

Se realizaron búsquedas en Embase, MEDLINE y PsychInfo en marzo de 2024.

Los artículos fueron seleccionados para su inclusión por 2 revisores y se evaluaron críticamente mediante la Herramienta de Evaluación Crítica para Estudios Cualitativos del Instituto Joanna Briggs.

Los resultados de los estudios incluidos se sintetizaron utilizando una síntesis temática (Thomas & Harden, 2008). El texto completo junto con cualquier material suplementario que informara de los resultados, se cargaron en NVivo para su análisis. E. Couch codificó las secciones de resultados de los estudios incluidos línea por línea, para garantizar que en el análisis se tuvieran en cuenta todas las partes de los datos. Se adoptó un enfoque inductivo para codificación. Se codificaron tanto las citas directas de los participantes (o de primer orden) y las citas de los autores de los estudios (o

de segundo orden). Los códigos con significados se combinaron en temas descriptivos. A continuación, se resumieron en temas analíticos, que reflejan un patrón general de significado en los datos.

Cuando varios artículos proporcionaban datos de un mismo grupo de participantes del estudio, se trataron como un único estudio.

Se identificaron 10 artículos de 6 estudios. Tres estudios utilizaron entrevistas semiestructuradas y cinco entrevistas estructuradas. La mayoría de los estudios ($N = 4$) trataron los datos mediante análisis de contenido.

La calidad fue evaluada utilizando una herramienta adecuada y validada y se apreció una gran heterogeneidad entre los artículos incluidos. Aunque los trabajos presentaban una buena congruencia entre la pregunta de investigación y los métodos y contaban con la aprobación ética de un organismo apropiado, ninguno de los estudios incluidos indicaba una perspectiva filosófica; por lo tanto, no fue posible determinar el grado de congruencia entre la perspectiva filosófica del estudio y la metodología empleada. Tampoco ninguno de los estudios incluidos describió creencias o valores del investigador en el proceso de investigación. Dos estudios no presentaron citas representativas de los participantes (declaraciones de primer orden).

En esta revisión, se incluyeron datos de 381 personas con deterioro cognitivo. El tamaño de las muestras individuales de personas con deterioro cognitivo osciló entre 10 y 196. Los participantes con deterioro cognitivo tenían una edad media de 68,6 años, el 56,3% eran varones, el 83,3% eran blancos y tenían una media de 16,1 años de educación. Tras los resultados, el 50,3% tenía un resultado elevado en la aPET.

5.2. Motivaciones para someterse a una prueba confirmatoria

Cinco artículos de 4 estudios informaron sobre las razones para hacerse una aPET y los beneficios esperados.

Los participantes describieron la decisión de someterse a la exploración en el contexto de un viaje más amplio para obtener un diagnóstico de los síntomas de deterioro cognitivo. En algunos casos, este proceso fue iniciado por la persona con deterioro cognitivo, que quería saber si padecía la EA, muchos de ellos motivados por antecedentes familiares de Alzheimer, pero en otros fueron los familiares los que ante sus pérdidas de memoria les insistieron en que lo realizaran.

Algunos describieron las experiencias del diagnóstico como un proceso sencillo de derivaciones a través del sistema sanitario, aunque otros

describieron un proceso más difícil en el que se esforzaban por convencer al clínico de que los síntomas no se debían al envejecimiento normal, o en que no estaban satisfechos con la información que les habían proporcionado los médicos.

La razón principal para someterse al escáner era conocer el estado de la persona con deterioro cognitivo, y algunos afirmaron que la recomendación del neurólogo desempeñó un papel importante en la decisión de hacerse la prueba. Respecto al conocimiento de la enfermedad muchos participantes hablaron, en general, de la esperanza de que la prueba les diera “respuestas”; pero otros fueron más específicos sobre lo que esperaban saber que fundamentalmente era si los síntomas se debían a la EA y obtener información sobre la gravedad de sus síntomas. Solo un estudio señaló que tener respuestas antes, en lugar de más tarde, podría ser ventajoso, sin embargo, no se habló de las ventajas concretas.

Entre las razones para no someterse a la exploración se encontraban el coste, especialmente si el coste no estaba cubierto por el seguro médico. Algunos participantes expresaron que no esperaban que el escáner conllevara ningún cambio en el tratamiento ni el manejo y otros calificaron el procedimiento de pesado o incómodo.

5.3. Experiencias de recibir el resultado

Los participantes de la mayoría de los estudios señalaron que los médicos discutieron un pronóstico a la luz de los resultados de la exploración. Los participantes (todos ellos con deterioro cognitivo subjetivo) describieron que deseaban más información sobre la fiabilidad de las imágenes amiloides para predecir el riesgo de desarrollar la EA en el futuro.

Muchos participantes, independientemente del resultado de la exploración, tuvieron dificultades para recordar el resultado. La terminología utilizada para comunicarlo se identificó como una fuente clave de confusión. Algunos participantes recordaron correctamente el propósito de la exploración, pero malinterpretaron el resultado. Fueron los pacientes con resultados positivos para la EA los que mejor los recordaban y se percibió como útil para hacer planes, ya que los receptores de la exploración y sus cuidadores sabían que debían esperar un empeoramiento del deterioro cognitivo.

Por otro lado, los participantes sin amiloide elevado eran conscientes de que la causa de su deterioro cognitivo seguía siendo inexplicable y les provocaba sentimientos de duda o preocupación que el resultado de la aPET o el diagnóstico a la luz del resultado de la misma fuese erróneo.

5.4. Respuestas emocionales al resultado

Solo 6 artículos de los 5 estudios publicados describieron respuestas emocionales al resultado de la exploración.

Las respuestas emocionales negativas más comunes a la exploración incluían la tristeza, el shock o la sorpresa y fueron más comunes entre las personas con amiloide elevado y sus cuidadores. Estos refirieron sentirse desolados y temerosos por el futuro, especialmente entre los que dijeron que no esperaban que el escáner mostrara niveles elevados de amiloide y describieron sentimientos de «shock» y angustia al enterarse de que su deterioro cognitivo era más grave de lo previsto inicialmente.

Algunos participantes expresaron sentimientos pesimistas sobre su futuro, dada la falta de tratamientos modificadores de la enfermedad y señalaron además dificultades para aceptar y afrontar el diagnóstico.

Las respuestas emocionales positivas más comunes fueron la aceptación y el alivio. La aceptación entre las personas con amiloide elevado, que señalaron sentirse aliviados por tener un diagnóstico definitivo, mientras que las entre las personas sin amiloide elevado el mayoritariamente describieron sentimientos de alivio.

5.5. Acciones a la luz del resultado

Seis artículos de 6 estudios informaron sobre las medidas que tomaron los participantes a la luz del resultado de la exploración.

Las acciones más comunes incluían planificar, realizar cambios en el estilo de vida, fundamentalmente de ejercicio y dieta, compartir el resultado de la exploración con otras personas y reanudar la vida normal.

La necesidad de hacer planes se dio entre las personas con amiloide elevado y sus cuidadores que describieron como el resultado del escáner puso de relieve la necesidad de hacerlos tanto a corto como a largo plazo, entre estos últimos incluían cambios en las condiciones de vida, planificación financiera y la organización de los cuidados futuros del paciente. Algunos participantes expresaron su deseo de recibir cuidados para prolongar la vida en las últimas fases del deterioro cognitivo y otros el que no se hicieran cuidados extraordinarios.

Los participantes sin amiloide elevado reconocieron la necesidad de planificación, pero no lo comentaron con tanto detalle como aquellos con amiloide elevado.

Entre los cuidadores los cambios incluían dejar de trabajar para pasar más tiempo con la persona a la que cuidaban.

Respecto a compartir el resultado de la prueba con familiares y amigos, la mayoría de los participantes en este estudio dijeron que aún no habían informado a otros del resultado del escáner, describieron cómo compartir esta información podría ser útil, ya que podría conducir a una mayor comprensión del estado de la persona con deterioro cognitivo. Sin embargo, los participantes también expresaron su temor a que, una vez que se compartiera esta información, tuvieran poco control en como fuera interpretada o difundida a los demás, o que fuera percibida negativamente. Algunas personas con amiloide elevado afirmaron haber ocultado su diagnóstico o el resultado del escáner.

En general, las personas con amiloide no elevado no compartieron el resultado del escáner pues lo percibían como «poco informativo».

En conclusión, el deseo de obtener más información fue una motivación clave para someterse al PET amiloide. Durante la revelación del resultado de la prueba, algunos participantes malinterpretaron el resultado de ésta o sus implicaciones. Los participantes informaron de una serie de respuestas emocionales a la exploración, cuya naturaleza dependía del resultado de la la misma. Los participantes con amiloide elevado dijeron haber hecho planes y cambios en el estilo de vida a la luz del resultado del escáner, mientras que los participantes sin amiloide elevado no informaron haber hecho dichos cambios. Los participantes destacaron la confusión resultante de la terminología utilizada por los clínicos en la visita médica en la que les comunicaron el resultado y que puede afectar a la capacidad de los participantes para recordar el resultado de la exploración y sus implicaciones.

6. Perspectiva de costes

6.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

En la búsqueda sistemática realizada para conocer la eficacia y seguridad de la técnica objeto de este informe no se encontraron resultados de estudios que evaluaran el coste-efectividad, por lo que se realizó una búsqueda manual de referencias cruzadas que arrojaron dos estudios de análisis de coste-efectividad (74,75). Otro estudio fue recuperado por el equipo elaborador de este informe tras búsqueda en literatura gris (76).

6.2. Selección de los estudios incluidos

De los 3 estudios incluidos, 2 se realizaron en España y uno de ellos en el contexto europeo. Todos son estudios de coste-efectividad.

Los resultados se obtuvieron mediante modelos de simulación tipo árbol de decisión.

La perspectiva de los costes estudiados fue, en todos los artículos encontrados, la del Sistema Nacional de Salud (SNS).

En todos los estudios, se llevaron a cabo análisis de incertidumbre para probar la solidez de los resultados.

Se realizó un análisis de la calidad de los 3 estudios (Anexo 8.4). Todos mostraron una calidad alta en la elaboración según el estándar propuesto por la colaboración CASPe (Critical Appraisal Skills Programme) (32) si bien sólo se aplicó tasa de descuento en el estudio de Vacárcel-Nazco; en el estudio de Handels no fue aplicada por falta de recursos económicos en el estudio y en el de Contador porque el horizonte temporal fue de sólo 3 meses.

Tabla 3. Características de los estudios de evaluación económica incluidos						
Estudio y año	País	Población	Perspectiva	Horizonte temporal	Tasa de descuento	Alternativas a comparar
Valcárcel-Nazco, 2014 (74)	España	Pacientes con DCL y demencia	SNS	Toda la vida	3%	Determinación biomarcadores en LCR vs diagnóstico clínico estandar
Handels, 2017 (75)	Europa	Pacientes con DCL	SNS	5 años	--	Diagnóstico clínico estándar vs diagnóstico clínico estándar + determinación de biomarcadores en LCR
Contador, 2023 (76)	España	Pacientes con DCL de inicio temprano	SNS	3 meses	--	aPET vs biomarcadores en LCR

6.2.1. Estudio de Handels et al. (2017) (75):

En este estudio, el objetivo fue estimar la posible relación costo-efectividad incremental (RCEI) de agregar pruebas de biomarcadores del LCR a la evaluación diagnóstica estándar para determinar el pronóstico de los pacientes con DCL.

Se construyó un modelo matemático de simulación, utilizando la evidencia disponible sobre el valor pronóstico añadido, así como la opinión de expertos para estimar los costes incrementales y los años de vida ajustados por calidad (AVAC) de 20.000 pacientes virtuales DCL con una edad media de 69 años donde el 45% eran mujeres y tenían un MMSE medio de 27,0 y una puntuación desde progresión a demencia del 25%. El modelo estima los costes y beneficios adicionales de una estrategia en la que el pronóstico se basa en el estudio diagnóstico recomendado en la atención habitual y una estrategia en la que el pronóstico se basa en agregar una prueba de LCR al estudio diagnóstico recomendado en la atención habitual. No se reflejaron efectos del tratamiento en el modelo porque no existía recomendación de ningún tratamiento para el DCL.

La perspectiva fue la del servicio público de salud con un horizonte temporal de 5 años.

En el modelo para cada paciente, se simularon los siguientes eventos: 1) un pronóstico que consiste en una probabilidad de desarrollar cualquier tipo de demencia. 2) una o más visitas de seguimiento a una clínica de memoria para una evaluación clínica. 3) progresión a demencia. 4) muerte.

Los efectos simulados también incluyeron el impacto del pronóstico en

términos de reducción de la preocupación y la estigmatización, el impacto de un pronóstico falso positivo/negativo y el impacto de los efectos secundarios de la PL en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRs). Los costes simulados incluyeron las visitas a la clínica, la PL y los costes relacionados con el DCL y la demencia.

En este estudio, se centraron en el pronóstico de la progresión a cualquier tipo de demencia más que en el diagnóstico de sus subtipos (EA, enfermedad vascular u otras). No obstante, dado que la causa subyacente es necesaria para determinar el pronóstico, este estudio representa en parte el valor del uso de biomarcadores del LCR para diagnosticar la patología subyacente.

El resultado primario fue el beneficio monetario neto incremental medio de la estrategia de intervención durante un periodo de 5 años. Este beneficio monetario neto se calculó valorando 1 AVAC en 20.000 € y restándole los costes. Los resultados secundarios fueron costes incrementales totales, AVAC incrementales (1 AVAC refleja un año de CVRS completa), índice de concordancia (que refleja la exactitud del pronóstico) y la proporción re-clasificada correctamente. Para evaluar la incertidumbre, llevaron a cabo un análisis de sensibilidad probabilístico, ejecutando el modelo 10.000 veces, cada una de ellas con un conjunto de valores de entrada posibles, extrayéndolos aleatoriamente de su distribución de parámetros.

En cuanto a las limitaciones, tiene las de cualquier modelo en cuanto a simulación y realidad. Además, tampoco aplicó tasa de descuento, según los autores por no disponer de recursos suficientes para incorporarlo al modelo. El descuento probablemente hubiese reducido la rentabilidad, ya que los costes se produjeron al principio, mientras que los ahorros debidos a la reducción de los seguimientos y los efectos se produjeron más adelante, si bien creyeron probable que el impacto fuese bajo, debido al periodo de tiempo relativamente corto. Al adoptar una perspectiva del sector sanitario, solo se tuvieron en cuenta los costes directos (omitieron costes de desplazamiento, del tiempo de cuidado informal, pérdidas de productividad...) por lo que sería difícil indicar si habrían dado lugar a una sobreestimación o subestimación de la rentabilidad.

Los otros 2 estudios incluidos fueron realizados ambos en España, uno de ellos en 2014 y otro más reciente en 2023:

6.2.2. Estudio de Valcárcel-Nazco et al. (2014) (74):

El objetivo fue determinar la relación coste-efectividad del uso del A β 42, proteínas tau total y tau fosforilada en el LCR para diagnosticar la EA en pacientes con DCL y demencia.

Es un análisis costo-efectividad comparando dos alternativas diagnósticas de EA: la determinación combinada de proteínas A β 42, tau total y tau fosforilada en LCR como biomarcadores de EA, y el diagnóstico clínico estándar basado en los criterios del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINDS-ADRDA). Se desarrolló un modelo analítico de decisión para sintetizar la evidencia identificada (los datos de entrada del modelo se estimaron a partir de la literatura) y comparar los costes y la efectividad asociados a cada estrategia diagnóstica. En el análisis se utilizó un horizonte temporal de vida y la tasa de descuento aplicada fue del 3%.

Los costes se evaluaron desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) español; considerando únicamente los costes directos de atención médica (medicamentos (donepezil), visitas médicas y procedimientos diagnósticos). La principal medida de efectividad utilizada fue el “*diagnóstico adecuado*” que permitiera disponer de información correcta para aplicar el tratamiento sintomático con donepezilo.

Varios estudios han demostrado que los inhibidores de la acetilcolinesterasa como el donepezilo pueden reducir los costes e incluso retrasar la institucionalización, pero no tienen ningún impacto en la supervivencia del paciente; motivo por el que no se calcularon AVAC (el donepezilo no modifica la historia natural de la EA). Por tanto, los resultados en salud de las dos alternativas se consideraron iguales.

La diferencia de coste entre las estrategias se dividió por la diferencia de efectos para medir el coste por caso detectado, expresado como la razón coste-efectividad incremental (**RCEI**).

Para evaluar la incertidumbre, se realizó un análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico utilizando 10.000 simulaciones de Monte Carlo. Las curvas de aceptabilidad representan la probabilidad de que una intervención determinada sea costo-efectiva a diferentes valores de disposición a pagar (DAP) por unidad de efectividad adicional. En 2014 no se encontraron referencias para la DAP del SNS español y se presentaron resultados para DAP de 10.000 y 1.000 € por caso correctamente diagnosticados. La variabilidad porcentual de los costes y efectos explicados por cada parámetro del modelo fue calculada mediante modelos ANCOVA.

Los resultados se obtuvieron por separado para dos escenarios clínicos. El primer escenario (Escenario 1) consideró una cohorte hipotética de

pacientes de 60 años o más con DCL y el segundo escenario (Escenario 2) asumió una cohorte hipotética de pacientes de 60 años o más, con síntomas de demencia.

La principal limitación de este estudio fue la dificultad de encontrar estimaciones de calidad de la especificidad y sensibilidad de los criterios de diagnóstico clínico estándar para el diagnóstico preciso de la EA. Otra limitación en el momento de realizar este estudio (2014) fue que la ausencia de un valor umbral para la DAP en el contexto español añadía incertidumbre a las conclusiones, superada presentando los resultados para diferentes valores de umbrales hipotéticos de DAP.

6.2.3. Estudio de Contador et al. (2023) (76).

El objetivo de este estudio fue determinar la relación coste-efectividad de la aPET en comparación con los biomarcadores del LCR de la EA, α - β 42, p-tau total y tau fosforilada) para el diagnóstico de la EA en pacientes con deterioro cognitivo de inicio temprano.

En una cohorte de 100 pacientes, se utilizó un modelo de árbol de decisión desde la perspectiva del Sistema Sanitario de Salud. Para informar el modelo y calcular la eficiencia de estas alternativas diagnósticas utilizaron varias fuentes de evidencia, combinando literatura publicada y datos primarios del Hospital Clinic de Barcelona. El horizonte temporal fue de 3 meses (tiempo hasta el diagnóstico) motivo por el cual no se aplicó tasa de descuento. Solo se incluyeron los costes sanitarios directos (visitas médicas y procedimientos diagnósticos).

Se calculó la relación coste-efectividad incremental (RCEI) para medir el coste por porcentaje de diagnósticos correctos detectados.

La medida de efectividad fue el “porcentaje de casos diagnosticados apropiada o correctamente”, que hace referencia a “Verdadero positivo como EA” y “Verdadero negativo como no EA”.

Para analizar la incertidumbre realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos y deterministas unidireccionales. Los resultados del análisis de sensibilidad determinista se presentaron utilizando un gráfico de tornado, que ilustra el impacto de cada cambio de parámetro como la diferencia que tiene en el cálculo del ICER en comparación con el caso base. Además, se mostró el análisis de sensibilidad probabilístico utilizando el plano de costo-efectividad incremental. Se realizaron 1000 simulaciones de Monte-Carlo. También se consideraron diferentes umbrales de DAP para medir la probabilidad de costo-efectividad de la aPET en comparación con los biomarcadores de LCR de EA.

El uso de pruebas de proteínas A β 42, t-tau y p-tau en LCR sería coste-

efectivo en pacientes con DCL comparado con un diagnóstico clínico, pero podría no ser concluyente en pacientes con demencia, posiblemente debido a algunas limitaciones del estudio como la calidad de la especificidad y sensibilidad de los criterios clínicos para el diagnóstico de EA. Además, las diferentes poblaciones de estudio, las variaciones en la progresión de la enfermedad en cada una de ellas o la inclusión en el coste de tratamientos no indicados en DCL (inhibidores de la colinesterasa) son condiciones que podrían influir en los resultados de los estudios anteriores.

6.3. Resultados

6.3.1. Estudio de Handels et al. (2017):

En él, el 46% de los pacientes, el riesgo de progresión a demencia entre antes y después de utilizar las pruebas de LCR fue de 0,10 o más (en una escala de 0 a 1). En esta submuestra, el 68% de los cambios de riesgo fue correcto (lo que significa un aumento del riesgo a lo largo del tiempo y una progresión real a la demencia, o una disminución del riesgo a lo largo del tiempo y no progresar realmente hacia la demencia). El índice de concordancia fue de 0,705 para la estrategia de control y de 0,801 para la estrategia de intervención.

La estrategia de intervención dio lugar a más positivos (14% frente al 10% de la estrategia de control), más pronósticos FN (5% frente al 4% de la en la estrategia de control), menos pronósticos FP (16% frente a 20% en la estrategia de control), y más visitas de seguimiento (una media de 2,04 visitas por paciente frente a 1,80 visitas en la estrategia de control), con el correspondiente impacto en AVAC y costes.

La simulación estimó una ganancia media de AVAC de 0,046 y 432 € de costes adicionales medios por paciente al añadir la PL a la exploración diagnóstica para el pronóstico de progresión a demencia en pacientes con DCL.

El resultado fue una RCEI de 9.416 euros. Suponiendo una disposición a pagar (DAP) de 20.000 euros por AVAC, el beneficio monetario neto incremental fue de 486 €.

En cuando a los resultados del análisis de la incertidumbre, en el plano de coste-efectividad incremental, de todos los escenarios posibles, el 95% tenían unos costes incrementales de entre -767 y 1.165 €, unos AVAC incrementales de entre -0,145 y 0,314 y un beneficio monetario neto incremental de entre -3.829 y 6.440 €.

El 16% de todos los escenarios posibles dio lugar a un resultado de mejora de los AVAC y ahorro de costes, y el 40% dio lugar a una mejora de los AVAC

con costes aceptables por debajo del umbral DAP. Asumiendo una disposición a pagar de 20.000 € por una ganancia de 1 AVAC, el 56% de todos los escenarios posibles eran coste-efectivos. Es decir, había un 56% de posibilidades de que añadir la PL a la prueba diagnóstica habitual resultara en una atención coste-efectiva. Suponiendo una disposición a pagar de 80.000 € por AVAC, este porcentaje sería del 64% (lo que implicaba que el 36% no lo eran).

El análisis de sensibilidad univariante mostró el impacto de varios escenarios posibles sobre la rentabilidad de añadir las pruebas de LCR. Los costes de la PL, el impacto del estigma, el impacto de una menor preocupación, el impacto de un pronóstico falso negativo y el valor de corte en el que la probabilidad de que una persona sea sometida a seguimiento tuvieron el mayor impacto en los resultados de coste-efectividad. Por ejemplo, un mayor impacto supuesto de un pronóstico FN por parte de los expertos clínicos dio lugar a un menor beneficio monetario neto incremental, porque la estrategia de intervención dio lugar a más pronósticos FN (5% frente a 4% en la estrategia de control). Dado que la estrategia de intervención dio lugar a menos pronósticos FP (16% frente a 20% en la estrategia de control), su relación con el beneficio monetario incremental fue opuesta para el impacto de un FP en comparación con el impacto de un FN. Del mismo modo, dado que se produjeron más pronósticos positivos en el grupo de intervención (14% frente al 10% en la estrategia de control), un mayor efecto estigmatizador se tradujo en un menor beneficio monetario neto incremental. La incertidumbre sobre las complicaciones de una PL y el impacto y la duración de la cefalea no tuvieron apenas repercusión en la rentabilidad.

6.3.2. Estudio de Valcárcel-Nazco et al. (2014):

Los resultados en el caso base son los siguientes:

- En el escenario 1 (pacientes con DCL) muestra un menor coste promedio por paciente para el uso de biomarcadores que para los criterios de diagnóstico clínico estándar (1,336.06€ versus 3,167.39€, respectivamente). Esto se debería al hecho de que los criterios de diagnóstico clínico estándar diagnosticaron erróneamente más casos de EA tratados con donepezilo. Además, los biomarcadores en el LCR tendrían una probabilidad de detección precisa del 88,73%, lo que significa que la mayoría de los pacientes con DCL con un perfil de biomarcadores positivo desarrollarían EA en el futuro, mientras que esta probabilidad cae por debajo del 52% para la estrategia alternativa. Los resultados para pacientes con DCL revelarían que los biomarcadores del LCR para la detección temprana de la EA son una estrategia diagnóstica dominante.

- En el escenario 2 (pacientes con demencia), el coste medio por paciente diagnosticado mediante biomarcadores en el LCR es superior al coste medio de un paciente con demencia diagnosticado mediante criterios de diagnóstico clínico estándar (2.198,33€ frente a 3.330,28€, respectivamente). En este escenario, los biomarcadores en el LCR tendrían una probabilidad de detección precisa del 75,66%; mientras que la probabilidad de detectar un caso sospechoso de EA en la estrategia alternativa es del 52%. En cuanto a la incertidumbre de los resultados, tras realizar análisis de sensibilidad determinista y probabilístico, el uso de biomarcadores del LCR como estrategia de diagnóstico precoz de la EA en pacientes con DCL (escenario 1) es una alternativa dominante (estrategia menos costosa y más eficaz que los criterios de diagnóstico clínico estándar). En pacientes con demencia (escenario 2), aunque existe una mayor incertidumbre, los biomarcadores en LCR parecen una alternativa más coste-efectiva que los criterios diagnósticos clínicos estándar poniendo en este caso de manifiesto la incertidumbre de la decisión a toma.

En la curva de aceptabilidad del Escenario 2 (pacientes con demencia) para diferentes valores de DAP, la probabilidad de aceptar los biomarcadores como una alternativa rentable es de aproximadamente el 80% para una DAP de 1000 €. La curva de aceptabilidad para el escenario 1 no se presenta porque la estrategia de biomarcadores es una alternativa dominante.

En el escenario 1, el parámetro que tiene el mayor impacto tanto en los costes como en la efectividad es la especificidad de los criterios de diagnóstico clínico convencionales. La especificidad de la estrategia de biomarcadores también tiene un impacto notable en la variabilidad tanto de los costes como de la efectividad. En el escenario 2, el parámetro que tiene un mayor impacto tanto en los costes como en los efectos es la especificidad de los biomarcadores en el LCR.

Hay que reseñar que esta evaluación económica no analiza la eficiencia del diagnóstico del DCL que conduce a la EA ni el diagnóstico temprano de ésta en términos de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). En cambio, esta evaluación económica se interesa por la eficiencia diagnóstica de los biomarcadores para la detección de la EA, utilizando “casos detectados y tratados correctamente” como medida de efectividad. Aunque el uso de “casos detectados y tratados correctamente” tiene la limitación de ser un resultado intermedio, se seleccionó porque el objetivo de este informe era evaluar la eficiencia diagnóstica de los biomarcadores en el LCR.

Los parámetros que más influyeron en el modelo de la evaluación económica de los pacientes con demencia son la especificidad de los biomarcadores y el coste de la PL. El coste de la PL es muy variable entre las regiones

españolas siendo un elemento importante a tener en cuenta en caso de que la estandarización de esta técnica diagnóstica a escala nacional se convierta en un objetivo.

6.3.3. Estudio de Contador et al. (2023):

En este estudio, el uso de la aPET en comparación con los biomarcadores de EA en LCR resultó en un incremento de 7,40% más casos de EA diagnosticados correctamente. Además, el uso de la aPET para el diagnóstico de EA representó un coste medio total incremental en comparación con los biomarcadores de EA en LCR de 146.854,80 €. Por lo tanto, los resultados del caso base revelaron para este grupo de población que la aPET es más efectiva pero también más cara. La aPET sería eficiente o rentable si existe una disposición a pagar de 19.840,39 € por un caso adicional.

Tabla 4. aPET en comparación con los biomarcadores en LCR de EA. Precisión diagnóstica, coste incremental y RCEI					
PRUEBA	Coste	Precisión diagnóstica ^a	Coste incremental	Incremento precisión diagnóstica ^b	RCEI
aPET	238.868,0 €	94,73	146.854,80 €	7.40	19.840,39€
Biomarcadores de LCR de EA	92.013,2€	87,32			

^a Casos correctamente diagnosticados por cada 100

^b Diferencia en casos correctamente diagnosticados por 100 entre los que fueron diagnosticados mediante aPET y los que fueron diagnosticados mediante punción lumbar.

Para evaluar la incertidumbre, se realizaron análisis de sensibilidad univariante y probabilístico, en el primero se puso de manifiesto que la especificidad de los biomarcadores del LCR de EA y la aPET es el parámetro que tiene el mayor impacto en la relación coste-efectividad de la estrategia diagnóstica. En el segundo, la incertidumbre entorno al RCEI sigue siendo amplia, dando como resultado 22.340,93 € por cada caso más correctamente diagnosticado (intervalo de confianza del 95% ± 26.353,39 €).

TABLA 5. Análisis de sensibilidad probabilístico					
PRUEBA	Coste	Precisión diagnóstica ^a	Costo incremental	Incremento de precisión diagnóstica ^b	RCEI
aPET	238.931,83 € ± 1.452,05 €	94,54 ± 0,47	143.556,32 € ± 1.401,04 €	7,13 ± 0,62	22.340,93 ± 26.353,39
Biomarcadores de LCR de EA	95.375,51 € ± 440,59 €	87,41 ± 0,40			

^a Casos correctamente diagnosticados por cada 100

^b Diferencia en casos correctamente diagnosticados por 100 entre los que fueron diagnosticados mediante aPET y los que fueron diagnosticados mediante punción lumbar.

La incertidumbre en cuanto al beneficio que tiene la aPET para diagnosticar casos correctos es bastante elevada.

En la curva de aceptabilidad (representa la probabilidad de que la aPET sea una intervención coste-efectiva teniendo en cuenta diferentes umbrales de DAP por caso correctamente detectado) muestra que la probabilidad media de que la aPET sea coste-efectiva comienza a aumentar alrededor de un umbral de DAP por caso correctamente detectado de aproximadamente 5000 €. Esta tecnología alcanza un 50% de probabilidad de ser coste-efectiva solo a partir de una DAP de 19.840 € por caso correctamente detectado. Utilizando una DAP de 75.000 €, la probabilidad de ser coste-efectiva alcanza un máximo del 76,9%. Concluyen, por tanto, que la aPET no es una alternativa coste-efectiva frente a los biomarcadores de EA en LCR, a menos que el financiador esté dispuesto a pagar un mínimo de 19.840,39 € por cada caso correctamente diagnosticado adicional.

7. Aspectos éticos relacionados con el diagnóstico precoz y la gestión de resultados inciertos

Los aspectos éticos en el contexto del diagnóstico precoz de la EA y la gestión de resultados inciertos involucran varias consideraciones fundamentales, que deben ser cuidadosamente abordadas en la práctica clínica y en la investigación.

Cómo señalaba ya Mattsson et al. en 2010 (77), en la EA, los procesos patológicos comienzan en el cerebro mucho antes de que se desarrolle la demencia clínica. Por lo tanto, los biomarcadores que reflejan las alteraciones cerebrales pueden indicar la enfermedad en una fase temprana, lo que permite un diagnóstico precoz. Esto plantea varias cuestiones éticas y es necesario sopesar los posibles beneficios del diagnóstico precoz frente a sus posibles inconvenientes. En la actualidad, hay pocos argumentos sólidos a favor del diagnóstico precoz, debido a la falta de terapias modificadoras de la enfermedad. Además, los métodos de diagnóstico disponibles conllevan el riesgo de clasificaciones erróneas, con consecuencias potencialmente graves. Sin embargo, una posible ventaja del diagnóstico precoz, incluso sin terapia modificadora de la enfermedad, es que puede permitir la toma de decisiones temprana cuando los pacientes aún tienen plena capacidad de decisión, evitando problemas de consentimientos hipotéticos. También, un resultado negativo (elevada especificidad), puede ayudar a identificar a los pacientes con disfunción cognitiva secundaria a otras enfermedades que pueden responder al tratamiento ya en la actualidad.

Es, por tanto, imprescindible garantizar que los pacientes comprendan claramente los riesgos, beneficios y limitaciones del diagnóstico precoz, incluyendo la incertidumbre en los resultados y la posibilidad de FP o FN. La obtención de un consentimiento informado auténtico respeta la autonomía del paciente y facilita decisiones libres y conscientes desde la perspectiva de las personas con experiencia vivida (78).

La revelación de un diagnóstico en fases tempranas puede generar ansiedad, miedo y sentimientos de incertidumbre, por lo que es esencial proporcionar apoyo psicológico y acompañamiento. La comunicación transparente y sensible puede reducir el impacto emocional negativo y no hay que olvidar que la etiqueta de enfermedad en etapas incipientes puede incrementar el estigma social y afectar la integración social y laboral del paciente. Las estrategias para abordar y disminuir el estigma deben ser parte del marco ético de la atención (79,80).

Es importante señalar, tal y como recoge la iniciativa Alzheimer Europe (81) en su página web, la necesidad de asegurar la protección de los datos personales, evitando divulgaciones no autorizadas

La revisión realizada por Chiong et al en 2021 (82), del posicionamiento en 1996 de la Academia Americana de Neurología resume las consideraciones éticas que suelen presentarse en el cuidado de pacientes con demencia, señalando la necesidad de la implicación de la familia en decisiones clínicas, así como la necesidad de respetar la voluntad del paciente incluso en contextos de deterioro cognitivo y pone énfasis en el equilibrio ético que supone respetar la autonomía del paciente, al tiempo que se reconoce la disminución progresiva de su capacidad de decisión y se sigue prestando atención de acuerdo con otros principios éticos fundamentales (beneficencia, justicia y no maleficencia).

Si esto es así, todavía es más relevante cuando se emplean test diagnósticos que presentan resultados en “zona de penumbra” o inciertos. Este hecho exige estrategias éticas de comunicación, que expliquen claramente las limitaciones de las pruebas y las implicaciones clínicas, minimizando el potencial daño psicológico y evitando decisiones precipitadas o innecesarias. Mientras que un diagnóstico precoz correcto puede ser esclarecedor y apreciado por los pacientes (83), incluso sin tratamiento modificador de la enfermedad, pues, por ejemplo, permite planificar el futuro con conocimiento de causa, el miedo a la incertidumbre puede conducir a algunos médicos a resistirse a «dar la mala noticia» (84). Pero un diagnóstico falso positivo da lugar a un tratamiento y cualquier efecto secundario perjudicial constituye una grave infracción del principio básico de la ética médica de no maleficencia, resumido en la frase latina *primum non nocere* («ante todo, no hacer daño»). No debe subestimarse el riesgo de efectos adversos potencialmente graves de los tratamientos (85). El tratamiento también puede resultar costoso para los pacientes o la sociedad, dependiendo del sistema de financiación de la asistencia sanitaria local. Obviamente, cualquier inversión será una pérdida total en los casos de FP. Por lo tanto, a la hora de determinar los límites de decisión para las pruebas diagnósticas, se deben sopesar los efectos positivos del tratamiento frente a los efectos secundarios y el coste del tratamiento, asegurando que todos los pacientes tengan acceso equitativo a las pruebas diagnósticas y a la atención, sin discriminación por factores socioeconómicos o culturales, constituye un principio ético clave (86, 87).

Por todo esto, se considera que las decisiones sobre la introducción e indicación de esta prueba deben estar respaldadas por guías éticas específicas, protocolos adaptados y formación de profesionales en comunicación ética, confiabilidad de la información y apoyo psicosocial

8. Discusión

La demencia ocupa ya los primeros puestos entre las causas de mortalidad en los países desarrollados y es probablemente el proceso médico que genera mayor sufrimiento personal y coste social, en una población cada vez más longeva (88). Tres de cada cuatro casos de demencia son debidos a la EA, sola o asociada a otras patologías.

Desde un modelo químico, la EA ha sido definida como una agregación y diseminación de péptidos y proteínas anómalas ($A\beta$ y p-tau), cuya determinación los convierte en biomarcadores (8). Subyace la esperanza de obtener fármacos que puedan modificar el sustrato biológico de la enfermedad administrándolo en fases clínicas tempranas, prolongando así las fases de menor dependencia funcional y “comprimiendo” (retrasando) los últimos estadios de la enfermedad (89).

La validación de los biomarcadores en LCR de la EA era, por tanto, oportuna y fue el objetivo de este informe.

Para responder a esta pregunta, se identificó la revisión sistemática “*Risk of conversion to mild cognitive impairment or dementia among subjects with amyloid and tau pathology: a systematic review and meta-analysis*” (58), excluyendo de los análisis los estudios con población mixta. Es decir, se seleccionaron los estudios que utilizaron LCR para medir $A\beta$ o p-tau, ya sea mediante ratios o valores absolutos, en pacientes con DCL al inicio del estudio, excluyendo aquellos estudios en los que los participantes no presentaban deterioro cognitivo en la evaluación basal.

En este metanálisis, se estimó de forma conjunta la conversión de DCL a demencia, en función de los resultados positivos a distintas combinaciones de p-tau y $A\beta$ en LCR. La OR de conversión a demencia más consistente fue para $A\beta+$ y p-tau+ frente a ambas negativas, que se estimó en 10,22 [IC95% 6,79; 15,37]; $I^2=0\%$; ($p_r=0,7085$). La determinación con positividad sólo de $A\beta$ ($A\beta+$ y p-tau-) mostró una OR menor y una heterogeneidad elevada, que no pudo explicarse con estudios adicionales de subgrupos en función de diferentes confusores, que permitieran confirmar la relación entre la positividad de la prueba y el desarrollo de demencia. Hay que señalar también que la determinación con positividad sólo de p-tau ($A\beta-$ y p-tau+) no llegó siquiera a alcanzar significación estadística.

En suma, solo se encontró una asociación positiva entre la alteración de $A\beta$ y p-tau en combinación en el LCR y la progresión de los pacientes con DCL a demencia debida a EA, en términos de OR. Para conocer el efecto real que supondrá para los pacientes con DCL este resultado positivo hay que conocer los valores predictivos, que están condicionados a la frecuen-

cia relativa de enfermedad (incidencia) en la población de estudio. En este metanálisis la incidencia promedio estimada en los estudios incluidos fue de 0.3815 (incidencia cruda), considerablemente superior a la encontrada en otros estudios, que hacen oscilar esta incidencia alrededor del 14.9%, tras dos años de seguimiento en pacientes con DCL.

Este dato resulta especialmente relevante, ya que la probabilidad pre-test está condicionada por las características de la población estudiada y determina, en gran medida, la confianza en los resultados. En este caso, reflejaría que los pacientes con DCL incluidos en la revisión son individuos seleccionados procedentes de consultas especializadas, con un diagnóstico de DCL confirmado mediante pruebas previas que habrían permitido descartar otras causas no relacionadas con la EA.

Así pues, la determinación conjunta de $A\beta$ y p-tau positivas, en la población atendida en los centros de estudio de la RS de Huzsár (Unidades de Memoria) (58) incluidos en el metanálisis realizado en este informe, presenta una sensibilidad y una especificidad calculada del 86% y 61% respectivamente. En esta población seleccionada, el valor predictivo positivo (VPP) alcanza el 66%, lo que implica que un resultado positivo tiene un 66% de probabilidad de corresponder a un diagnóstico confirmado de EA, mientras que el 34% restante serían FP. La incertidumbre asociada a este resultado podría estar en relación con el tiempo medio de seguimiento de los estudios incluidos (3-3,5 años), posiblemente insuficiente para esta patología. Por otro lado, el valor predictivo negativo (VPN) es del 83%, indicando que un resultado negativo descartaría la enfermedad, aunque persiste un 17% de FN.

Respecto a los costes, los estudios de evaluación económica analizados aportan evidencia relevante sobre la valoración económica y el impacto en el sistema sanitario de la utilización de biomarcadores en LCR y técnicas diagnósticas complementarias en pacientes con DCL.

La incorporación de la prueba de LCR en la evaluación diagnóstica de pacientes con DCL conlleva un ligero incremento de costes y visitas de seguimiento, pero genera una ganancia media en años de vida ajustados por calidad (AVAC) y una relación coste-efectividad aceptable, con un 56% de escenarios simulados indicando coste-efectividad bajo umbrales de disposición a pagar usuales (75).

El coste y la variabilidad regional de la PL, así como factores clínicos y psicosociales como el estigma y la incidencia de FN, impactan significativamente en la rentabilidad y deben ser considerados en la planificación y estandarización de su uso clínico (75).

El empleo de aPET aumenta la tasa de diagnóstico correcto pero con un costo incremental elevado, siendo coste-efectiva solamente para altos umbrales de disposición a pagar, lo que limita su adopción en la práctica habitual dada su elevada carga económica (76).

Todas estas consideraciones, sumadas al menor coste, podrían inclinar la balanza a favor del estudio del LCR, a pesar de la mayor comodidad y el menor riesgo de efectos adversos que ofrece la PET, que no incluye la determinación de p-tau. Sin embargo, esto solo sería aplicable en centros donde los pacientes hayan sido diagnosticados correctamente de DCL mediante una anamnesis semiestructurada exhaustiva, una exploración física y neurológica dirigida, realización de test neurocognitivos específicos así como pruebas de analíticas y de imagen complementarias, en función de la sospecha etiológica. Estos procedimientos deberán ser realizados por profesionales altamente cualificados en consultas médicas especializadas en alteraciones cognitivas.

Se han evaluado potenciales factores confusores, entre ellos si el tiempo de seguimiento podría tener un efecto confusor en la estimación de la asociación de la prueba, pero a la vista de los resultados de la variable tiempo de evaluación que incluyen el 0 (p-valor = 0.8075) no se ha podido demostrar que el tiempo de seguimiento sea un factor de confusión que haya alterado este resultado. Tampoco en el funnel-plot realizado, que muestra la dispersión entre las estimaciones de efecto de cada estudio y su error estándar como forma gráfica de evaluar el riesgo de sesgo de publicación muestra que los estudios publicados tienen resultados significativos a pesar de tener grandes errores estándar y existe una ausencia de estudios que puede indicar que estudios con resultados no significativos no se publicaron. Por lo que la inspección del gráfico visual planteó la posibilidad de un bajo riesgo de sesgo de publicación.

Los datos a favor de la tolerancia y seguridad de la PL son abrumadores, pero hay que recalcar que este procedimiento debe realizarse siempre por profesionales expertos, en pacientes que no presenten contraindicación, y con los materiales adecuados (90). Bajo estas premisas la frecuencia de intolerancia (habitualmente dolor de espalda o de cabeza) es inferior al 20% y la frecuencia de complicaciones graves (infección, hemorragia espinal, etc.) es inferior al 1%.

Los estudios cualitativos constatan que la determinación del amiloide mediante PET puede provocar sentimientos de tristeza, duda o incertidumbre en el paciente, con independencia del resultado obtenido (positivo o negativo). Cabría esperar que este tipo de reacciones fuera menor tras el estudio de biomarcadores en LCR, dado que el estudio en LCR aporta una información más completa en cuanto al diagnóstico y el pronóstico; sin embargo, el estudio de LCR presenta en ocasiones (15-20%) resultados en “zona de penumbra” (incierto), algo que no sucede en la aPET. Con todo, la experiencia clínica diaria muestra que los pacientes y sus familiares aceptan y agradecen el resultado de los biomarcadores en LCR, siempre y cuando se ofrezcan acompañados de un plan terapéutico individualizado, si bien

la información en caso de alteración aislada de amiloide ($A\beta$ +y p-tau-) es especialmente difícil de manejar. Son necesarios estudios prospectivos que describan los efectos a largo plazo del estudio de biomarcadores en LCR, para todos los posibles resultados, con el fin de anticipar y evitar los posibles efectos negativos.

La determinación de biomarcadores de Alzheimer en LCR debe decidirse en el contexto de la relación médico-paciente, de forma informada, dialogada, tranquila y reflexiva, idealmente con el acompañamiento de una persona allegada. La baja especificidad obliga a una selección cuidadosa de pacientes, descartando aquellos que presenten otras causas o procesos (médicos o psiquiátricos) prioritarios, que puedan explicar los síntomas cognitivos. Se anticiparán los posibles escenarios de resultados y las consecuencias derivadas en cuanto al pronóstico y el tratamiento. Debe tenerse en cuenta también que el porcentaje de FP aumenta con la edad, en especial a partir de los 80-90 años. La previsible respuesta emocional y vivencial del paciente ante el resultado de la prueba deberá preverse y puede ser decisiva en la toma de la decisión.

La población diana de este informe fueron los pacientes con DCL, atendidos en unidades especializadas en patología cognitiva, dentro del ámbito de la Neurología. Sin embargo, la distinción clínica entre la normalidad cognitiva, el DCL y la demencia no es siempre clara y definida (91) y de hecho, no es infrecuente que los pacientes transiten entre las dos categorías sindrómicas (92). No debe por tanto extrañar que los biomarcadores tengan también validez predictiva en los pacientes con demencia, pronosticando en este caso una menor reversibilidad y un mayor riesgo de progresión hacia fases clínicas de mayor gravedad (93,94). Es por ello que el estudio de biomarcadores en LCR puede tener utilidad también en pacientes con demencia leve, especialmente en aquellos que presentan rasgos atípicos o una edad de inicio joven, en los que la probabilidad de otras patologías es mayor, así como en los pacientes que tengan patología asociada (p.ej., patología cerebrovascular). Un resultado positivo de biomarcadores ($A\beta$ +, p-tau+) en estos pacientes ofrece una mejor comprensión del cuadro clínico, indica el tratamiento con fármacos inhibidores de la colinesterasa, aprobados para esta fase de la enfermedad, y puede aliviar al paciente y su familia, al proporcionar un diagnóstico más preciso o completo.

La investigación en el campo de la EA ha experimentado una aceleración sin precedentes en las últimas décadas, con un cambio de paradigma desde un modelo descriptivo anatómico-clínico a un modelo químico, basado en biomarcadores, motivado por la esperanza de poder modificar el curso biológico de la enfermedad. Se dispone ya de un biomarcador en plasma, la p-tau217, que permite detectar el amiloide cerebral con una precisión superior al 80% (95) y se empieza a plantear una determinación universal de este

biomarcador en personas con síntomas cognitivos, reservando el estudio de LCR para los casos de resultado plasmático no concluyente. La utilidad y las posible repercusiones negativas de los biomarcadores plasmáticos deben ser ampliamente investigadas mediante estudios prospectivos, antes de que su uso pueda trasladarse a la práctica clínica habitual.

9. Conclusiones

- La demencia, principalmente la EA, es una de las principales causas de mortalidad en países desarrollados, con un elevado impacto personal y social en una población creciente y envejecida.
- Los resultados de este informe se basan en una RS de alta calidad, que incluyó estudios observacionales de corto periodo de seguimiento, y alta heterogeneidad debido a las características de los pacientes, que incluían pacientes con y sin deterioro cognitivo, la técnica de determinación de los marcadores y los diferentes puntos de corte para determinar la positividad. La heterogeneidad se limitó incluyendo solo los pacientes con deterioro cognitivo. En conjunto, la confianza en los resultados es moderada debido a estas características.
- Los biomarcadores en LCR, específicamente la combinación de beta-amiloide (A β) y p-tau, muestran una asociación significativa con la progresión de DCL a demencia. Sin embargo, el rendimiento predictivo de estos biomarcadores depende fuertemente de la incidencia y características de la población estudiada, lo que debe tenerse en cuenta en su interpretación clínica. Por tanto, su indicación se considera apropiada únicamente en poblaciones seleccionadas, en las que se hayan descartado razonablemente otras patologías que pudieran ser causa de los síntomas cognitivos, y en centros especializados con profesionales con experiencia en esta enfermedad.
- La tolerancia y seguridad de la PL están avaladas, con bajas frecuencias de complicaciones graves.
- La utilidad clínica de los biomarcadores se mantiene hasta los 85 años y no se conocen los resultados en mayores de esta edad.
- El manejo emocional del paciente y sus familiares ante los resultados, especialmente con resultados inciertos (“zona de penumbra”), es clave y requiere un seguimiento y acompañamiento adecuado y una comunicación clara y reflexiva.
- La evidencia sugiere que la integración de biomarcadores en LCR en el diagnóstico precoz y seguimiento del deterioro cognitivo es una alternativa factible y coste-efectiva, con un impacto positivo en términos de precisión diagnóstica y potencial mejora en la toma de decisiones clínicas. Su implementación deberá acompañarse de estrategias para minimizar barreras como las diferencias en accesibilidad y la variabilidad de costes, y de consideraciones éticas y psicosociales.
- Las decisiones sobre la introducción e indicación de esta prueba deben estar respaldadas por guías éticas específicas, protocolos adaptados, formación de profesionales en comunicación ética, confiabilidad de la información y apoyo psicosocial.

10. Propuestas de investigación

Para conocer las propuestas de investigación hemos seleccionado la revisión que hizo la NICE en 2023 (50) para responder a la necesidad o no de la actualización de la GPC sobre demencia de 2018.

Tras realizar una búsqueda se identificaron las siguientes investigaciones en curso:

- Proyecto Interceptor: Del deterioro cognitivo leve (DCL) a la demencia: NCT03834402 (se estima que el estudio finalizará en diciembre de 2023 y se planea su publicación en 2025).
- Cohorte preparada para el ensayo clínico del programa TRC-PAD: NCT04004767 (se estima que el estudio finalizado en abril de 2024, no hay publicación de resultados).
- Biomarcadores de resonancia magnética y PET para el deterioro cognitivo en adultos mayores NCT03860857 (se estima que el estudio finalizará en diciembre de 2024, en estado de reclutamiento en este momento).
- Validación clínica y comercialización de la aplicación ReaCTIVE: una solución proactiva e interactiva de monitorización e intervención cognitiva para personas con deterioro cognitivo temprano (se desconoce si el estudio se completará).
- Estudio PrAISED2: promoción de la actividad, la independencia y la estabilidad en la demencia temprana (se estima que el estudio finalizará en enero de 2023).
- Estudio Mysmile: salud bucal para la salud cerebral (no se sabe si el estudio se completó).
- La red mundial FINGERS tiene un programa de investigación que incluye el estudio POINTER de EE. UU. y el estudio AU-Arrow, así como el seguimiento de 10 años de FINGERS (no está claro si el estudio se completará o no).

Además incluimos las líneas de investigación incluidas en la GPC SIGN de 2023 (51) que hace las siguientes recomendaciones para la investigación en cuanto a biomarcadores sanguíneos o de LCR:

- Evaluación de los nuevos trazadores de PET tau frente a alternativas.
- Seguimiento a largo plazo de personas con distintos diagnósticos clínicos y biomarcadores de LCR positivos o negativos para A β 42, t-tau y p-tau, incluyendo una eventual validación de examen postmortem. En particular, se necesitan más datos sobre el valor diagnóstico de los biomarcadores en personas mayores que tienen más probabilidades de presentar copatología de la EA.

11. Bibliografía

1. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Jongsiriyanyong S, Limpawattana P. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2018 Dec;33(8):500-507. doi: 10.1177/1533317518791401. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30068225; PMCID: PMC10852498.
3. Sociedad Española de Neurología. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2018. Guía oficial de práctica clínica en demencias. Madrid: SEN; 2018.
4. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metanálisis. *Neurología*. 2017;32(8):523–532.
5. Mendez MF. Early-onset Alzheimer Disease and Its Variants. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019 Feb;25(1):34-51. doi: 10.1212/CON.0000000000000687. PMID: 30707186; PMCID: PMC6538053.
6. Janeiro MH, Ardanaz CG, Sola-Sevilla N, Dong J, Cortés-Erice M, Solas M, et al. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Adv Lab Med*. 2021 Jan 27;2(1):39–50. Spanish. doi: 10.1515/almed-2020-0109. PMCID: PMC10197768.
7. Bouwman FH, Frisoni GB, Johnson SC, Chen X, Engelborghs S, Ikeuchi T, et al. Clinical application of CSF biomarkers for Alzheimer's disease: From rationale to ratios. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2022 Apr 27;14(1):e12314. doi: 10.1002/dad2.12314. PMID: 35496374; PMCID: PMC9044123.
8. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):535-562. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018. PMID: 29653606; PMCID: PMC5958625
9. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024 Aug;20(8):5143-5169. doi: 10.1002/alz.13859. Epub 2024 Jun 27. PMID: 38934362; PMCID: PMC11350039
10. Shaw LM, Arias J, Blennow K, Galasko D, Molinuevo JL, Salloway S, et al. Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Nov;14(11):1505-1521. doi: 10.1016/j.jalz.2018.07.220. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30316776; PMCID: PMC10013957

11. Baldaranov D, Garcia V, Miller G, Donohue MC, Shaw LM, Weiner M, et al. Safety and tolerability of lumbar puncture for the evaluation of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2023 Apr 18;15(2):e12431. doi: 10.1002/dad2.12431. PMID: 37091309; PMCID: PMC10113881
12. Costerus JM, Brouwer MC, van de Beek D. Technological advances and changing indications for lumbar puncture in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2018 Mar;17(3):268-278. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30033-4. PMID: 29452686
13. Sánchez-Soblechero A, Berbel A, Villarejo A, Palmí-Cortés I, Vieira A, Gil-Moreno MJ, et al. Translating NIA-AA criteria into usual practice: Report from the ReDeMa Project. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2024 Mar 18;10(1):e12451. doi: 10.1002/trc2.12451. PMID: 38505833; PMCID: PMC10948948.
14. Simonsen AH, Herukka SK, Andreasen N, Baldeiras I, Bjerke M, Blennow K, et al. Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia. *Alzheimers Dement*. 2017 Mar;13(3):274-284. doi: 10.1016/j.jalz.2016.09.008. Epub 2016 Oct 27. PMID: 28341065
15. Handels RLH, Wimo A, Dodel R, Kramberger MG, Visser PJ, Molinuevo JL, et al. Verhey FRJ, Winblad B. Cost-Utility of Using Alzheimer's Disease Biomarkers in Cerebrospinal Fluid to Predict Progression from Mild Cognitive Impairment to Dementia. *J Alzheimers Dis*. 2017;60(4):1477-1487. doi: 10.3233/JAD-170324. PMID: 29081416
16. Frederiksen KS, Nielsen TR, Winblad B, Schmidt R, Kramberger MG, Jones RW, et al. European Academy of Neurology/European Alzheimer's Disease Consortium position statement on diagnostic disclosure, biomarker counseling, and management of patients with mild cognitive impairment. *Eur J Neurol*. 2021 Jul;28(7):2147-2155. doi: 10.1111/ene.14668. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33368924; PMCID: PMC8246881.
17. Grupo de Trabajo del Informe de ETS sobre el rendimiento diagnóstico de los Biomarcadores en LCR para la EA. Efectividad y coste-efectividad de la determinación de las proteínas abeta-42, tau total y tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo como biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2012. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
18. Hampel H, Shaw LM, Aisen P, Chen C, Lleó A, Iwatsubo T, et al. State-of-the-art of lumbar puncture and its place in the journey of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2022 Jan;18(1):159-177. doi: 10.1002/alz.12372. Epub 2021 May 27. PMID: 34043269; PMCID: PMC8626532.
19. Kumar A, Sidhu J, Goyal A, Tsao JW. Alzheimer Disease. 2022 Jun 5. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29763097.

20. Klyucherev TO, Olszewski P, Shalimova AA, Chubarev VN, Tarasov VV, Attwood MM, et al. Advances in the development of new biomarkers for Alzheimer's disease. *Transl Neurodegener.* 2022 Apr 21;11(1):25. doi: 10.1186/s40035-022-00296-z. PMID: 35449079; PMCID: PMC9027827.
21. Monteiro AR, Barbosa DJ, Remião F, Silva R. Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs. *Biochem Pharmacol.* 2023 May; 211:115522. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115522. Epub 2023 Mar 28. PMID: 36996971.
22. Puñal Riobóo, J; Triñanes Pego, Y. Utilidad diagnóstica y clínica del PET cerebral de amiloide en el deterioro cognitivo leve enfermedad de Alzheimer u otras demencias. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS). Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; 2019. Informe N°.: CT20119/01.
23. Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021;8(3):313-321. doi: 10.14283/jpad.2021.15. PMID: 34101789
24. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2024 May;20(5):3708-3821. doi: 10.1002/alz.13809. Epub 2024 Apr 30. PMID: 38689398; PMCID: PMC11095490.
25. Engelborghs S, Niemantsverdriet E, Struyfs H, Blennow K, Brouns R, Comabella M, et al. Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases. *Alzheimers Dement (Amst).* 2017 May 18; 8:111-126. doi: 10.1016/j.dadm.2017.04.007. PMID: 28603768; PMCID: PMC5454085
26. Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023). MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL. 2019. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf
27. Martínez-Lage P, Martín-Carrasco M, Arrieta E, Rodrigo J, Formiga F. Mapa de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias en España. Proyecto MapEA [Map of Alzheimer's disease and other dementias in Spain. MapEA Project]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018 Jan-Feb;53(1):26-37. Spanish. doi: 10.1016/j.regg.2017.07.006. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29107401.
28. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, Triñanes Pego Y, Molina López T y López García M en representación del Grupo de trabajo de la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; 2016.

29. EUnetHTA JA3WP6B2-2 Authoring Team. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness. Methodological Guidelines. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2019. Available from <https://www.euneth-ta.eu/>
30. AGREE Next Steps Consortium (2009). El Instrumento AGREE II Versión electrónica. <https://www.agreetrust.org/>
31. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ [Internet]. 21 de septiembre de 2017 [citado 30 de marzo de 2022];j4008. Disponible en: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>
32. Programa de lectura crítica CASPe. Disponible en: https://redcaspe.org/plantilla_evaluacion_economica.pdf
33. Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gülmezoglu M, et al. Using qualitative evidence in decision making for health and social interventions: an approach to assess confidence in findings from qualitative evidence syntheses (GRADE-CERQual). PLoS Med. 2015 Oct 27;12(10):e1001895. doi: 10.1371/journal.pmed.1001895. Erratum in: PLoS Med. 2016 Jun 10;13(6):e1002065. doi: 10.1371/journal.pmed.1002065. PMID: 26506244; PMCID: PMC4624425.
34. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. GRADE Working Group: grading quality of evidence and strength of recommendations. enero de 2009;328:1490-8 (33)
35. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Introduction to meta-analysis. Chichester (UK): Wiley; 2013. 421 p.
36. RStudio Team. RStudio: desarrollo integrado para R. Boston (MA): RStudio, PBC; 2020. Disponible en: <http://www.rstudio.com/>
37. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. Res Synth Methods. 2021 Jan;12(1):55-61. doi: 10.1002/jrsm.1411. Epub 2020 May 6. PMID: 32336025. Disponible en <https://mcguinlu.shinyapps.io/robvis/>.
38. GRADEpro [Internet]. [citado 12 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.gradepro.org/>
39. Tahami Monfared AA, Phan NTN, Pearson I, Mauskopf J, Cho M, Zhang Q, et al. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Alzheimer's Disease and Strategies for Future Advancements. Neurol Ther. 2023 Aug;12(4):1257-1284. doi: 10.1007/s40120-023-00504-6. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37261607; PMCID: PMC10310649.

40. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Jan 16;90(3):126-135. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29282327; PMCID: PMC5772157.
41. World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. January 1, 2019. 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550543>. Accessed 17 June.
42. Danish Health Authority. National clinical guideline for diagnosis of mild cognitive impairment and dementia. 2018. https://www.sundhedsstyrelsen.dk/-/media/Udgivelser/2018/NKR-Diagnostik-afmild-cognitive-impairment-og-demens/Quickguide—National-Clinical-Guideline-for-Diafnosisof-Mild-Cognitive-Impairment-and-Dementia.ashx?sc_lang=da&hash=AEAEFA87F77D7D3E2C49400F2ED7A228.
43. Guedj E, Varrone A, Boellaard R, Albert NL, Barthel H, van Berckel B, et al. EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [¹⁸F] FDG, version 3. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Jan;49(2):632-651. doi: 10.1007/s00259-021-05603-w. Epub 2021 Dec 9. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 May;49(6):2100-2101. doi: 10.1007/s00259-022-05755-3. PMID: 34882261; PMCID: PMC8803744.
44. Huang LK, Chiu PY, Yeh YC, Chang YT, Jhang KM, Chen CS, et al. Taiwan Dementia treatment guideline. *Int J Gerontol*. 2021;15(4):292–300
45. Shaji KS, Sivakumar PT, Rao GP, Paul N. Clinical practice guidelines for management of dementia. *Indian J Psychiatry*. 2018;60(Suppl 3):S312–28.
46. Lee JS, Kim GH, Kim HJ, Kim HJ, Na S, Park KH, et al. Clinical Practice Guideline for Dementia (Diagnosis and Evaluation): 2021 Revised Edition. *Dement Neurocogn Disord*. 2022 Jan;21(1):42-44. doi: 10.12779/dnd.2022.21.1.42. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35154339; PMCID: PMC8811204.
47. Ministry of Health Malaysia. Clinical practice guidelines: management of dementia. 2021. 3.^a ed. Putrajaya, Malasia: Ministerio de Salud de Malasia; 2021. Disponible en: [https://www.moh.gov.my/moh/resources/Main%20Banner/2021/Jun/Draft_CPG_Management_of_Dementia_\(Third_Edition\).pdf](https://www.moh.gov.my/moh/resources/Main%20Banner/2021/Jun/Draft_CPG_Management_of_Dementia_(Third_Edition).pdf)
48. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers. London: NICE; 2018 jun. PMID: 30011160
49. Foley T, Jennings A, Swanwick G. Dementia: diagnosis & management in general practice: ICGP Quality and Safety in Practice Committee. 2019.

50. <https://www.nice.org.uk/consultations/2267/1/surveillance-proposal>
51. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis, care and support for people with dementia and their carers 2023. (SIGN publication no. 168). [November 2023]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
52. Kokkinou M, Beishon LC, Smailagic N, Noel-Storr AH, Hyde C, Ukoumunne O, et al. Plasma and cerebrospinal fluid ABeta42 for the differential diagnosis of Alzheimer's disease dementia in participants diagnosed with any dementia subtype in a specialist care setting. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021; Issue 2.
53. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2016;15(7):673-84.
54. Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, Ukoumunne O, Ladds EC, Martin S. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 22;3(3):CD010803. doi: 10.1002/14651858.CD010803.pub2. PMID: 28328043; PMCID: PMC6464349.
55. Palmqvist S, Insel PS, Stomrud E, Janelidze S, Zetterberg H, Brix B, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarker trajectories with increasing amyloid deposition in Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med* 2019;11(12):e11170.
56. Müller EG, Edwin TH, Stokke C, Navelsaker SS, Babovic A, Bogdanovic N, et al. Amyloid- β PET-Correlation with cerebrospinal fluid biomarkers and prediction of Alzheimer's disease diagnosis in a memory clinic. *PLoS One* 2019;14(8):e0221365.
57. Zwan M, van Harten A, Ossenkoppele R, Bouwman F, Teunissen C, Adriaanse S, et al. Concordance between cerebrospinal fluid biomarkers and [11C]PIB PET in a memory clinic cohort. *J Alzheimers Dis* 2014;41(3):801-7.
58. Huszár Z, Engh MA, Pavlekovic M, Sato T, Steenkamp Y, Hanseeuw B, et al. Risk of conversion to mild cognitive impairment or dementia among subjects with amyloid and tau pathology: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Res Ther*. 2024 Apr 12;16(1):81. doi: 10.1186/s13195-024-01455-2. PMID: 38610055; PMCID: PMC11015617.
59. Weiner MW. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Available from: <https://adni.loni.usc.edu/>.
60. Balasa M, Sánchez-Valle R, Antonell A, Bosch B, Olives J, Rami L, et al.. Usefulness of biomarkers in the diagnosis and prognosis of early-onset cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2014;40(4):919-27. doi: 10.3233/JAD-132195. PMID: 24577466.

61. Baldeiras I, Silva-Spínola A, Lima M, Leitão MJ, Durães J, Vieira D, et al. Alzheimer's Disease Diagnosis Based on the Amyloid, Tau, and Neurodegeneration Scheme (ATN) in a Real-Life Multicenter Cohort of General Neurological Centers. *J Alzheimers Dis.* 2022;90(1):419-432. doi: 10.3233/JAD-220587. PMID: 36120784.
62. Cerami C, Della Rosa PA, Magnani G, Santangelo R, Marcone A, Cappa SF, et al. Brain metabolic maps in Mild Cognitive Impairment predict heterogeneity of progression to dementia. *Neuroimage Clin.* 2014 Dec 5;7:187-94. doi: 10.1016/j.nicl.2014.12.004. PMID: 25610780; PMCID: PMC4300010.
63. Frölich L, Peters O, Lewczuk P, Gruber O, Teipel SJ, Gertz HJ, et al. Incremental value of biomarker combinations to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia. *Alzheimers Res Ther.* 2017 Oct 10;9(1):84. doi: 10.1186/s13195-017-0301-7. PMID: 29017593; PMCID: PMC5634868.
64. Grøntvedt GR, Lauridsen C, Berge G, White LR, Salvesen Ø, Bråthen G, et al. The amyloid, tau, and neurodegeneration (A/T/N) classification applied to a clinical research cohort with long-term follow-up. *J Alzheimers Dis.* 2020;74(3):829–37. [https:// doi. org/ 10. 3233/ jad- 191227](https://doi.org/10.3233/jad-191227).
65. Groot C, Cicognola C, Bali D, Triana-Baltzer G, Dage JL, Pontecorvo MJ, et al. Diagnostic and prognostic performance to detect Alzheimer's disease and clinical progression of a novel assay for plasma p-tau217. *Alzheimers Res Ther.* 2022 May 14;14(1):67. doi: 10.1186/s13195-022-01005-8. Erratum in: *Alzheimers Res Ther.* 2022 Jun 13;14(1):82. doi: 10.1186/s13195-022-01023-6. PMID: 35568889; PMCID: PMC9107269.
66. Herukka SK, Hallikainen M, Soininen H, Pirttilä T. CSF Aβ42 and tau or phosphorylated tau and prediction of progressive mild cognitive impairment. *Article Neurology.* 2005;64(7):1294–7. [https:// doi. org/ 10. 1212/ 01. WNL. 00001 56914. 16988. 56](https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000156914.16988.56).
67. Orellana A, García-González P, Valero S, Montreal L, de Rojas I, Hernández I, et al. Establishing in-house cutoffs of CSF Alzheimer's disease biomarkers for the AT(N) stratification of the Alzheimer center barcelona cohort. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):6891. [https:// doi. org/ 10. 3390/ ijms2 31368 91](https://doi.org/10.3390/ijms23136891).
68. Ortega RL, Dakterzada F, Arias A, Blasco E, Naudí A, Garcia FP, et al. Usefulness of CSF biomarkers in predicting the progression of amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Curr Aging Sci.* 2019;12(1):35–42. [https:// doi. org/ 10. 2174/ 18746 09812 66619 01120 95430](https://doi.org/10.2174/1874609812666190112095430).
69. Riemenschneider M, Lautenschlager N, Wagenpfeil S, Diehl J, Drzezga A, Kurz A. Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid 42 proteins identify Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2002;59(11):1729–34. [https:// doi. org/ 10. 1001/ archn eur. 59. 11. 1729](https://doi.org/10.1001/archneur.59.11.1729).

70. Rizzi L, Missiaggia L, Schwartz IVD, Roriz-Cruz M. Value of CSF biomarkers in predicting risk of progression from aMCI to ADD in a 5-year follow-up cohort. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(9):1543–50. [https:// doi. org/ 10. 1007/s42399- 020- 00437-3](https://doi.org/10.1007/s42399-020-00437-3).
71. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*. 2006;5(3):228–34. [https:// doi. org/ 10. 1016/ s1474- 4422\(06\) 70355-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70355-6).
72. Duits FH, Martinez-Lage P, Paquet C, Engelborghs S, Lleó A, Hausner L, et al. Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: Results of the multicenter lumbar puncture feasibility study. *Alzheimers Dement*. 2016 Feb;12(2):154-163. doi: 10.1016/j.jalz.2015.08.003. Epub 2015 Sep 11. PMID: 26368321.
73. Couch E, Ashford MT, Prina M. Persons With Cognitive Impairment and Care Partner Motivations and Experiences of Undergoing an Amyloid Scan: A Systematic Review of Qualitative Studies. *Gerontologist*. 2024 Aug 1;64(8): gnae075. doi: 10.1093/geront/gnae075. PMID: 38869891.
74. Valcárcel-Nazco C, Perestelo-Pérez L, Molinuevo JL, Mar J, Castilla I, Serrano-Aguilar P. Cost-Effectiveness of the use of biomarkers in cerebrospinal fluid for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2014;42:777–88.
75. Handels RLH, Wimo A, Dodel R, Kramberger MG, Visser PJ, Molinuevo JL et al. Cost-Utility of Using Alzheimer's Disease Biomarkers in Cerebrospinal Fluid to Predict Progression from Mild Cognitive Impairment to Dementia. *J Alzheimers Dis*. 2017;60(4):1477-1487. doi: 10.3233/JAD-170324. PMID: 29081416.
76. Contador J, Vargas-Martínez AM, Sánchez-Valle R, Trapero-Bertran M, Lladó A. Cost-effectiveness of Alzheimer's disease CSF biomarkers and amyloid-PET in early-onset cognitive impairment diagnosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023 Feb;273(1):243-252. doi: 10.1007/s00406-022-01439-z. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35710952.
77. Mattsson N, Brax D, Zetterberg H. To know or not to know: ethical issues related to early diagnosis of Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*. 2010 Jun 27;2010:841941. doi: 10.4061/2010/841941. PMID: 20798843; PMCID: PMC2925376.
78. Diaz A, Birck C, Bradshaw A, Georges J, Lamirel D, Moradi-Bachiller S, et al. (2025) Informed consent in dementia research: how Public Involvement can contribute to addressing “old” and “new” challenges. *Front. Dement*. 4:1536762. doi: 10.3389/frdem.2025.1536762
79. Alzheimer's Association. Alzheimer's Disease: Ethical Care from Diagnosis to Dying. *Mag Mutual*. 2025. <https://www.magmutual.com/health-care-insights/article/alzheimer-s-disease-ethical-care-from-diagnosis-to-dying>

80. Stites SD, Johnson R, Harkins K, Sankar P, Xie D, Karlawish J. Identifiable Characteristics and Potentially Malleable Beliefs Predict Stigmatizing Attributions Toward Persons With Alzheimer's Disease Dementia: Results of a Survey of the U.S. General Public. *Health Commun.* 2018 Mar;33(3):264-273. doi: 10.1080/10410236.2016.1255847. Epub 2016 Dec 29. PMID: 28033471; PMCID: PMC5898816. <https://doi.org/10.1080/10410236.2016.1255847>
81. <https://www.alzheimer-europe.org/policy/positions/legal-rights-and-protection-people-dementia>
82. Chiong W, Tsou AY, Simmons Z, Bonnie RJ, Russell JA; Ethics, Law, and Humanities Committee (a joint committee of the American Academy of Neurology, American Neurological Association, and Child Neurology Society). Ethical Considerations in Dementia Diagnosis and Care: AAN Position Statement. *Neurology.* 2021 Jul 13;97(2):80-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000012079. PMID: 34524968.
83. Draper B, Peisah C, Snowden J, Brodaty H. Early dementia diagnosis and the risk of suicide and euthanasia. *Alzheimer's and Dementia.* 2010;6(1):75-82. doi: 10.1016/j.jalz.2009.04.1229
84. Karnieli-Miller O, Werner P, Aharon-Peretz J, Eidelman S. Dilemmas in the (un)veiling of the diagnosis of Alzheimer's disease: walking an ethical and professional tight rope. *Patient Education and Counseling.* 2007;67(3):307-314.
85. Honig LS, Sabbagh MN, van Dyck CH, Sperling RA, Hersch S, Matta A, et al. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2024 May 10;16(1):105. doi: 10.1186/s13195-024-01441-8. Erratum in: *Alzheimers Res Ther.* 2024 Jul 10;16(1):159. doi: 10.1186/s13195-024-01507-7. PMID: 38730496; PMCID: PMC11084061.
86. Kerpershoek L, de Vugt M, Wolfs C, Orrell M, Woods B, Jelley H, et al. Is there equity in initial access to formal dementia care in Europe? The Andersen Model applied to the Actifcare cohort. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2020 Jan;35(1):45-52. doi: 10.1002/gps.5213. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31647572; PMCID: PMC6916585.
87. Gulline H, Carmody S, Yates M, Bevins A, Brodtmann A, Loi SM, et al. Equity of access in rural and metropolitan dementia diagnosis, management, and care experiences: an exploratory qualitative study. *Int J Equity Health.* 2025 Mar 17;24(1):74. doi: 10.1186/s12939-025-02434-1. PMID: 40091013; PMCID: PMC11912628.
88. Jönsson L, Tate A, Frisell O, Wimo A. The Costs of Dementia in Europe: An Updated Review and Meta-analysis. *Pharmacoeconomics.* 2023 Jan;41(1):59-75. doi: 10.1007/s40273-022-01212-z. Epub 2022 Nov 15. PMID: 36376775; PMCID: PMC9813179.

89. Bruce B, Chakravarty E. Compression of morbidity 1980-2011: a focused review of paradigms and progress. *J Aging Res.* 2011;2011:261702. doi: 10.4061/2011/261702.
90. Duits FH, Martinez-Lage P, Paquet C, Engelborghs S, Lleó A, Hausner L, et al. Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: Results of the multicenter lumbar puncture feasibility study. *Alzheimers Dement.* 2016 Feb;12(2):154-163. doi: 10.1016/j.jalz.2015.08.003. Epub 2015 Sep 11. PMID: 26368321.
91. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneap Minn).* 2016 Apr;22(2 Dementia):404-18. doi: 10.1212/CON.0000000000000313. PMID: 27042901; PMCID: PMC5390929.
92. Olazarán J, Torrero P, Cruz I, Aparicio E, Sanz A, Mula N, et al. Mild cognitive impairment and dementia in primary care: the value of medical history. *Fam Pract.* 2011 Aug;28(4):385-92. doi: 10.1093/fampra/cmr005. Epub 2011 Mar 14. PMID: 21402661).
93. Sängård K, Zetterberg H, Blennow K, Hansson O, Minthon L, Londos E. Cerebrospinal fluid total tau as a marker of Alzheimer's disease intensity. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010 Apr;25(4):403-10. doi: 10.1002/gps.2353. PMID: 19650161.
94. Degerman Gunnarsson M, Ingelsson M, Blennow K, Basun H, Lannfelt L, Kilander L. High tau levels in cerebrospinal fluid predict nursing home placement and rapid progression in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2016 Jun 6;8(1):22. doi: 10.1186/s13195-016-0191-0. PMID: 27263933; PMCID: PMC4893835.
95. Khalafi M, Dartora WJ, McIntire LBJ, Butler TA, Wartchow KM, Hojjati SH, et al. Diagnostic accuracy of phosphorylated tau217 in detecting Alzheimer's disease pathology among cognitively impaired and unimpaired: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2025 Feb;21(2):e14458. doi: 10.1002/alz.14458. Epub 2024 Dec 23. PMID: 39711334; PMCID: PMC11848338
96. Chen YX, Liang N, Li XL, Yang SH, Wang YP, Shi NN. Diagnosis and Treatment for Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines and Consensus Statements. *Front Neurol.* 2021 Oct 12;12:719849. doi: 10.3389/fneur.2021.719849. PMID: 34712197; PMCID: PMC8545868.

12. Anexos

ANEXO 0. PREGUNTAS PICO

Pregunta de investigación 1	
DESCRIPCIÓN	ALCANCE
Población	Pacientes con DCL estudiados en centros o consultas especializadas en demencia, con o sin sospecha explícita de EA
Intervención	Determinación de biomarcadores (Aβ y p-tau) en LCR mediante PL
Comparación	- Biopsia o necropsia cerebral - PET- TAC cerebral amiloide - Estudio habitual sin biomarcadores (mediante diferentes herramientas incluyendo pruebas complementarias excepto aPET)
Resultados	Efectividad: - Sensibilidad y especificidad de la PL en el diagnóstico de EA. - Grado de acuerdo entre PL (biomarcadores del LCR) y resultados de anatomía patológica de biopsia o necropsia cerebral, estudio habitual sin biomarcadores y/o PET- TAC cerebral amiloide: . Proporción de acuerdo positivo, definido como el porcentaje de individuos con aPET positivo, biopsia o necropsia positiva y/o diagnóstico clínico con estudio habitual sin biomarcadores positivo que también dieron positivo mediante una medida de biomarcador del LCR. . Proporción de acuerdo negativo, definido como el porcentaje de individuos con aPET negativo, biopsia o necropsia negativa y/o diagnóstico clínico con estudio habitual sin biomarcadores positivo que también son negativos mediante una medida de biomarcador del LCR. Seguridad: - Tasa de complicaciones mayores (hematoma raquídeo, meningitis bacteriana, trombosis de los senos venosos cerebrales o hernia cerebral). - Tasa de complicaciones menores (dolor de espalda, dolor radicular, cefalea post punción). - Ansiedad anticipatoria del paciente. - FN, FP, resultados indeterminados. - Grado de confianza diagnóstica. Satisfacción del paciente

Pregunta de investigación 2	
DESCRIPCIÓN	ALCANCE
Población	Pacientes con DCL estudiados en centros o consultas especializadas en demencia, con o sin sospecha explícita de EA
Intervención	Determinación de biomarcadores (A β y p-tau) en LCR mediante PL
Comparación	Estudio habitual mediante diferentes herramientas (incluyendo pruebas complementarias) de EA a los 10 años de seguimiento en pacientes con DCL y con antecedentes familiares de EA
Resultados	- Satisfacción de los pacientes - Calidad de vida relacionada con la salud - Ansiedad - Modificación del curso de la EA y del manejo terapéutico (farmacológico y no farmacológico)

Anexo 1. Búsqueda contextual

1.1. Estrategia y resultados de la búsqueda contextual

BASE DE DATOS - 1	
Nombre BD	TripDatabase
Fecha de búsqueda	25/09/2024
Estrategia	("Alzheimer Disease" OR dementia OR "Mild cognitive impairment" OR "Cognitive Dysfunction") AND ("Spinal Puncture" OR "lumbar puncture" OR "Spinal tap" or biomarkers OR "Cerebrospinal Fluid" OR Amyloid OR tau) AND ("diagnostic imaging" OR PET OR "positron emission tomography")
Fichero	
Resultados	Redefinition of dementia care in Italy in the era of amyloid-lowering agents for the treatment of Alzheimer's disease: an expert opinion and practical guideline Europe Guidelines – 2023 - Italian Clinical Guidelines Biomarkers in Alzheimer's Disease Systematic Reviews – 2023 - Austrian Institute of Health Technology Assessment Diagnosis and Treatment of Clinical Alzheimer's-Type Dementia Systematic Reviews - 2020 - Effective Health Care Program (AHRQ) Aducanumab for Alzheimer's Disease: Effectiveness and Value Evidence Based Synopses – 2021 - California Technology Assessment Forum Remind me, do medications that target brain amyloid improve my dementia? Evidence Based Synopses 2024 Tools for Practice Amyloid PET in dementia of unclear aetiology (Addendum to Commission E18-03) Evidence Based Synopses – 2020 - Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG) Amyloid PET in dementia of unclear aetiology Evidence Based Synopses - 2020 - Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG)
Notas	

BASE DE DATOS - 2	
Nombre BD	NICE
Fecha de búsqueda	
Estrategia	"Alzheimer disease" 2019-
Fichero	
Resultados	Sin resultados relevantes (no obstante, los pongo aquí por si acaso): 1. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers (NG97) This guideline covers diagnosing and managing dementia (including Alzheimer's disease). It aims to improve care by making recommendations on training staff and helping carers to support people living with dementia. Result type / NICE guideline / Published / 20 June 2018 View recommendations for NG97Show all sections 2. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (TA217) Evidence-based recommendations on donepezil (Aricept), galantamine (Reminyl), rivastigmine (Exelon) and memantine (Ebixa) for treating Alzheimer's disease in adults. Result type Technology appraisal guidance Last updated 20 June 2018 View recommendations for TA217Show all sections 3. Dementia, disability and frailty in later life – mid-life approaches to delay or prevent onset (NG16) This guideline covers mid-life approaches to delay or prevent the onset of dementia, disability and frailty in later life. The guideline aims to increase the amount of time that people can be independent, healthy and active in later life. Result type / NICE guideline / Published / 20 October 2015 View recommendations for NG16Show all sections 4. Physical activity: brief advice for adults in primary care (PH44) This guideline covers providing brief advice on physical activity to adults in primary care. It aims to improve health and wellbeing by raising awareness of the importance of physical activity and encouraging people to increase or maintain their activity level. Result type /Public health guideline / Published /29 May 2013 View recommendations for PH44Show all sections 5. Excess winter deaths and illness and the health risks associated with cold homes (NG6) This guideline covers reducing the health risks (including preventable deaths) associated with living in a cold home. It aims to improve the health and wellbeing of people vulnerable to the cold. Improving the temperature in homes, by improving energy efficiency, may also help reduce unnecessary fuel consumption. Result type /NICE guideline / Published / 5 March 2015 View recommendations for NG6Show all sections 6. Oral health for adults in care homes (NG48) This guideline covers oral health, including dental health and daily mouth care, for adults in care homes. The aim is to maintain and improve their oral health and ensure timely access to dental treatment. Result type / NICE guideline / Published / 5 July 2016 View recommendations for NG48Show all sections 7. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 (NG191) This guideline covers managing COVID-19 in babies, children, young people and adults in community and hospital settings. It includes recommendations on communication, assessment, therapeutics for COVID-19, non-invasive respiratory support, preventing and managing acute complications, and identifying and managing co-infections. Result type / COVID-19 rapid guideline / Last updated / 8 May 2024 8. Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management (NG123) This guideline covers assessing and managing urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women aged 18 and over. It also covers complications associated with mesh surgery for these conditions. Result type / NICE guideline / Last updated / 24 June 2019 View recommendations for NG123
Notas	

BASE DE DATOS - 3	
Nombre BD	SIGN
Fecha de búsqueda	25/09/2024
Estrategia	Browse by topic: Mental health and behavioural conditions: Alzheimer
Fichero	
Resultados	1. Assessment, diagnosis, care and support for people with dementia and their carers – 2023
Notas	

BASE DE DATOS - 4	
Nombre BD	Guidelines International Network (GIN)
Fecha de búsqueda	25/09/2024
Estrategia	Alzheimer OR dementia
Fichero	
Resultados	A European Academy of Neurology guideline on medical management issues in dementia - 2020 - European Academy of Neurology Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers (NG97) – 2018 - NICE
Notas	

BASE DE DATOS - 5	
Nombre BD	GuíaSalud
Fecha de búsqueda	25/09/2024
Estrategia	Alzheimer OR demencia
Fichero	
Resultados	Sin resultados
Notas	

BASE DE DATOS - 6	
Nombre BD	ECRI Guidelines Trust
Fecha de búsqueda	25/09/2024
Estrategia	alzheimer OR dementia diagnosis
Fichero	
Resultados	ACR Appropriateness Criteria® dementia. Guideline ID: 13862019 American College of Radiology (ACR) Moonis G, Subramaniam RM, Trofimova A, et al. ACR Appropriateness Criteria® dementia. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2019. 17 p. [72 references] Systematic Review Conducted Quality of Evidence Rated Strength of Recommendations Rated Assessment, diagnosis, care and support for people with dementia and their carers. A national clinical guideline. Guideline ID: 35362023 Nov Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis, care and support for people with dementia and their carers. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2023 Nov. 116 p. [219 references] Quality of Evidence Rated Strength of Recommendations Rated Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of care in diabetes-2024. Guideline ID: 9182024 Jan 1 American Diabetes Association (ADA) American Diabetes Association Professional Practice Committee. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of care in diabetes-2024. Diabetes Care. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S52-S76. [298 references] PubMed
Notas	

BASE DE DATOS - 7	
Nombre BD	CADTH
Fecha de búsqueda	25/09/2024
Estrategia	alzheimer OR dementia diagnosis
Fichero	
Resultados	An Overview of New and Emerging Technologies for Early Diagnosis of Alzheimer Disease (Last Updated: May 16, 2022) Project Line: Horizon Scan
Notas	

BASE DE DATOS - 8	
Nombre BD	AHRQ
Fecha de búsqueda	25/09/2024
Estrategia	Alzheimer OR dementia
Fichero	
Resultados	Diagnosis and Treatment of Clinical Alzheimer's-Type Dementia Date: April 2020 Report Type: Comparative Effectiveness Reviews Affiliation: Minnesota EPC
Notas	

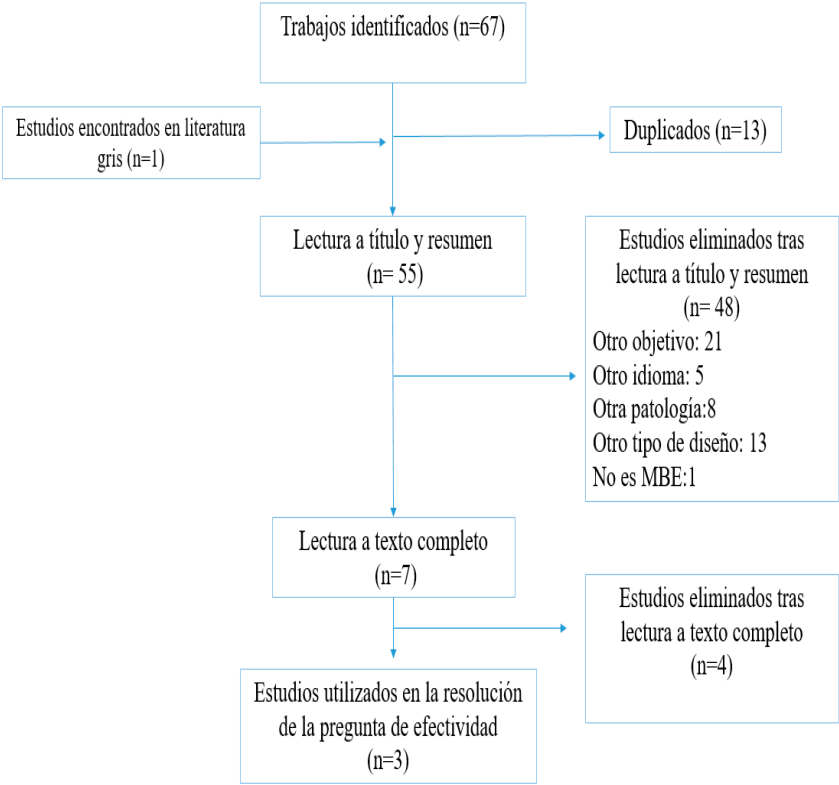
BASE DE DATOS - 9			
Nombre BD	INAHTA		
Fecha de búsqueda	25/09/2024		
Estrategia	(ALZHEIMER OR DEMENTIA) AND (BIOMARKERS OR CEREBROSPINAL FLUID OR AMYLOID OR TAU)		
Fichero	2024	National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (NECA)	[Algorithm-based Alzheimer's disease diagnosis-aided test using plasma biomarkers]
	2023	Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS)	[Lecanemab in Alzheimer's Disease]
	2023	Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA)	Biomarkers in Alzheimer's disease
	2021	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	[Evidence report for the S3 guideline on dementia: Non-drug interventions for mild cognitive impairment and biomarker evidence]
	2021	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	[Evidence report for the S3 guideline on dementia: Dementia care management]
Resultados	Sin resultados		
Notas			

BASE DE DATOS - 10		
Ovid Medline/Pubmed		
25/09/2024		
1	exp Alzheimer Disease/	128112
2	exp Cognitive Dysfunction/	43046
3	Dementia/	65418
4	alzheimer.ti,ab,kf.	35419
5	'Cognitive Dysfunction'.ti,ab,kf.	22297
6	'Mild cognitive impairment'.ti,ab,kf.	27820
7	dementia.ti,ab,kf.	154139
8	or/1-7	303293
9	exp Spinal Puncture/	6932
10	'spinal puncture'.ti,ab,kf.	654
11	'lumbar puncture'.ti,ab,kf.	9976
12	'spinal tap'.ti,ab,kf.	326
13	exp Biomarkers/	920627
14	biomarkers.ti,ab,kf.	323513
15	('cerebrospinal fluid' or CSF).ti,ab,kf.	180750
16	exp Amyloid beta-Peptides/	43149
17	exp tau Proteins/	20572
18	(Amyloid or tau).ti,ab,kf.	152564
19	'biochemical markers'.ti,ab,kf.	15177
20	or/9-19	1412173
21	Biopsy/	191199
22	exp Brain/dg [Diagnostic Imaging]	112444
23	exp Positron-Emission Tomography/	84486
24	(PET adj3 amyloid).ti,ab,kf.	2314
25	(amyloid adj3 'positron emission tomography').ti,ab,kf.	1017
26	((usual or standard) adj5 practice).ti,ab,kf.	14850
27	or/21-26	390455
28	8 and 20 and 27	7897
29	limit 28 to yr="2019 -Current"	4424
30	(consensus or 'expert opinion' or recommendation or agreement or 'workgroup' or guideline or 'technical report').ti.	76591
31	29 and 30	10

BASE DE DATOS -			
Nombre BD	EMBASE		
Fecha de búsqueda	25/09/2024		
Estrategia	1	'alzheimer disease'/exp OR 'alzheimer disease'	273569
	2	'cognitive defect'/exp	664995
	3	'dementia'/de	160231
	4	'cognitive dysfunction':ti,ab,kw	32215
	5	'mild cognitive impairment':ti,ab,kw	41411
	6	'dementia':ti,ab,kw	221562
	7	'alzheimer':ti,ab,kw	276832
	8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	733281
	9	'lumbar puncture'/de	35269
	10	'lumbar puncture':ti,ab,kw	19143
	11	'spinal puncture':ti,ab,kw	528
	12	'spinal tap':ti,ab,kw	640
	13	'biological marker'/de	494116
	14	biomarkers:ti,ab,kw	470671
	15	'cerebrospinal fluid':ti,ab,kw OR csf:ti,ab,kw	262451
	16	'amyloid beta protein'/exp	59981
	17	'tau protein'/exp	42007
	18	amyloid:ti,ab,kw OR tau:ti,ab,kw	189701
	19	'biochemical markers':ti,ab,kw	22189
	20	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	1172352
	21	'biopsy'/exp	993065
	22	'brain'/exp/dm_di	28
	23	'positron emission tomography'/exp	254594
	24	(pet NEAR/3 amyloid):ti,ab,kw	4937
	25	(amyloid NEAR/3 'positron emission tomography'):ti,ab,kw	1285
	26	((usual OR standard) NEAR/5 practice):ti,ab,kw	24594
	27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	1230339
	28	#8 AND #20 AND #27	17539
	29	#28 AND (2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py OR 2025:py)	8524
	30	consensus:ti OR 'expert opinion':ti OR recommendation:ti OR agreement:ti OR 'workgroup':ti OR guideline:ti OR 'technical report':ti	98658
	31	#29 AND #30	28
	32	'systematic review':ti OR trial:ti OR 'real world data':ti OR 'rwd':ti	747486
	33	#29 AND #32	265

BASE DE DATOS -			
Nombre BD	COCHRANE		
Fecha de búsqueda	25/09/2024		
Estrategia	ID	Search	Hits
	#1	MeSH descriptor: [Alzheimer Disease] explode all trees	5422
	#2	MeSH descriptor: [Cognitive Dysfunction] explode all trees	4134
	#3	MeSH descriptor: [Dementia] this term only	4005
	#4	(alzheimer):ti,ab,kw	14693
	#5	('Cognitive Dysfunction'):ti,ab,kw	9614
	#6	('Mild cognitive impairment'):ti,ab,kw	6420
	#7	(dementia):ti,ab,kw	18129
	#8	{OR #1-#7}	35319
	#9	MeSH descriptor: [Spinal Puncture] explode all trees	378
	#10	('spinal puncture'):ti,ab,kw	1774
	#11	('lumbar puncture'):ti,ab,kw	1644
	#12	('spinal tap'):ti,ab,kw	453
	#13	MeSH descriptor: [Biomarkers] explode all trees	31820
	#14	(biomarkers):ti,ab,kw	49780
	#15	((('cerebrospinal fluid' or CSF)):ti,ab,kw	12104
	#16	MeSH descriptor: [Amyloid beta-Peptides] explode all trees	440
	#17	MeSH descriptor: [tau Proteins] explode all trees	172
	#18	((Amyloid or tau)):ti,ab,kw	9662
	#19	('biochemical markers'):ti,ab,kw	4571
	#20	{OR #9-#19}	80589
	#21	MeSH descriptor: [Biopsy] explode all trees	7921
	#22	MeSH descriptor: [Brain] explode all trees and with qualifier(s): [diagnostic imaging - DG]	3281
	#23	MeSH descriptor: [Positron-Emission Tomography] explode all trees	1869
	#24	((PET NEAR/3 amyloid)):ti,ab,kw	364
	#25	((amyloid NEAR/3 'positron emission tomography')):ti,ab,kw	138
	#26	((usual or standard) NEAR/5 practice)):ti,ab,kw	6324
	#27	{OR #21-#26}	19309
	#28	{AND #8, #20, #27} with Cochrane Library publication date Between Jan 2019 and Sep 2024	406
	PL_AD_COCHRANE_1RS.		
	PL_AD_COCHRANE_405EC.		

1.2. Diagrama de flujo de la búsqueda contextual (figura 8)



1.3. Estudios identificados eliminados los duplicados (55 artículos)

Búsqueda contextual (54)

- Filippi M, Cecchetti G, Cagnin A, Marra C, Nobili F, Parnetti L, Agosta F. Redefinition of dementia care in Italy in the era of amyloid-lowering agents for the treatment of Alzheimer's disease: an expert opinion and practical guideline. *J Neurol.* 2023 Jun;270(6):3159-3170. doi: 10.1007/s00415-023-11642-0. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36892630; PMCID: PMC10188416
- Ettinger S, Jeindl R., Erdös J. Biomarkers in Alzheimer's Disease. HTA-Information Service Rapid Review No.: 004; 2023. Vienna: HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH.
- Lin GA, Whittington MD, Synnott PG, McKenna A, Campbell J, Pearson SD, Rind DM. Aducanumab for Alzheimer's Disease: Effectiveness and Value; Final Evidence Report and Meeting Summary. Institute for Clinical and Economic Review, August 5, 2021. <https://icer.org/assessment/alzheimers-disease-2021/>.
- Kolber MR, Korownyk C. Remind me, do medications that target brain amyloid improve my dementia?. *TOOLS FOR PRACTICE* 369 | July 8, 2024.
- Amyloid PET in dementia of unclear aetiology (Addendum to Commission E18-03). Evidence Based Synopses. Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG).2020
- Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 Jun. PMID: 30011160.
- Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 Jun. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta217>
- Dementia, disability and frailty in later life – midlife approaches to delay or prevent onset. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015 Oct. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng16>
- Physical activity: brief advice for adults in primary care. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2013 May. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph44>
- Excess winter deaths and illness and the health risks associated with cold homes. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015 March. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng6>
- Oral health for adults in care homes. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016 July. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng6>

- COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2024 March. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>
- Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Jun. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng123>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis, care and support for people with dementia and their carers 2023. (SIGN publication no. 168). [November 2023]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
- Frederiksen KS, Cooper C, Frisoni GB, Frölich L, Georges J, Kramberger MG, Nilsson C, Passmore P, Mantoan Ritter L, Religa D, Schmidt R, Stefanova E, Verdelho A, Vandenbulcke M, Winblad B, Waldemar G. A European Academy of Neurology guideline on medical management issues in dementia. *Eur J Neurol*. 2020 Oct;27(10):1805-1820. doi: 10.1111/ene.14412. Epub 2020 Jul 26. PMID: 32713125; PMCID: PMC7540303.
- Expert Panel on Neurological Imaging; Moonis G, Subramaniam RM, Trofimova A, Burns J, Bykowski J, Chakraborty S, Holloway K, Ledbetter LN, Lee RK, Pannell JS, Pollock JM, Powers WJ, Roca RP, Rosenow JM, Shih RY, Utukuri PS, Corey AS. ACR Appropriateness Criteria® Dementia. *J Am Coll Radiol*. 2020 May;17(5S):S100-S112. doi: 10.1016/j.jacr.2020.01.040. PMID: 32370954.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee; 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care* 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S52–S76. <https://doi.org/10.2337/dc24-S004>
- Wells C, Horton J; Authors. An Overview of New and Emerging Technologies for Early Diagnosis of Alzheimer Disease: Emerging Health Technologies [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2022 May. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK605104>
- Fink HA, Hemmy LS, Linskens EJ, et al. Diagnosis and Treatment of Clinical Alzheimer's-Type Dementia: A Systematic Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 Apr. (Comparative Effectiveness Review, No. 223.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556556/>
- Algorithm-based Alzheimer's disease diagnosis-aided test using plasma biomarkers. National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (NECA).2024. https://nhta.neca.re.kr/nhta/publication/nhtaU0601V.ecg?pub_seq=1044

- Groppo J, Garcia Martí S, Alfie V, Perelli L, Navarro E, Pichón-Riviere A, Ciapponi A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A. Lecanemab in Alzheimer's Disease. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 906, Buenos Aires, Argentina. Febrero 2023. ISSN 1668-2793. Disponible en: <https://www.iecs.org.ar/publicacion/?id=23493>
- Evidence report for the S3 guideline on dementia: Non-drug interventions for mild cognitive impairment and biomarker evidence. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2021 May. https://www.iqwig.de/download/v20-03f_mci-und-biomarker-nachweis_evidenzbericht_v1-0.pdf
- Evidence report for the S3 guideline on dementia: Dementia care management. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2021 May. https://www.iqwig.de/download/v20-03c_dementia-care-management_evidenzbericht_v1-1.pdf
- Alcolea D, Pegueroles J, Munoz L, Camacho V, Lopez-Mora D, Fernandez-Leon A, et al. Agreement of amyloid PET and CSF biomarkers for Alzheimer's disease on Lumipulse. *Ann clin transl neurol*. 2019;6(9):1815-24.
- Guillen N, Contador J, Buongiorno M, Alvarez I, Culell N, Alcolea D, et al. Agreement of cerebrospinal fluid biomarkers and amyloid-PET in a multicenter study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023;(a04, 9103030).
- Cami J CR Crous Bou M, Deulofeu C, Dominguez R, Gotsens X, Gramunt N, Hernandez L, Huesa G, Huguet J, Leon M, Marne P, Menchon T, Mila M, Operto G, Pascual M, Polo A, Pradas S, Sala Vila A, Sanchez Benavides G, Segundo S, Soteras A, Tenas L, Vilanova M, Vilor Tejedor N, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative for the AS, editores. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11(1):27.
- Anonymous. [Expert consensus on the application of amyloid-PET imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease]. Chinese Society of Dementia and Cognitive Impairment CS of NM, editor. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih*. 2023;103(45):3615-26.
- Tian M, Civelek AC, Carrio I, Watanabe Y, Kang KW, Murakami K, et al. International consensus on the use of tau PET imaging agent 18F-flor-taucipir in Alzheimer's disease. Molecular Imaging-based Precision Medicine Task Group of A3 (China-Japan-Korea) Foresight Program, editor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(3):895-904.
- Tian M, Zuo C, Civelek AC, Carrio I, Watanabe Y, Kang KW, et al. International Nuclear Medicine Consensus on the Clinical Use of Amyloid Positron Emission Tomography in Alzheimer's Disease. Molecular Imaging-Based Precision Medicine Task Group of A3 (China-Japan-Korea) Foresight Program, editor. *Phenomics*. 2023;3(4):375-89.

- Takenaka A, Nihashi T, Sakurai K, Notomi K, Ono H, Inui Y et al. BA-TON Study Group. Interrater agreement and variability in visual reading of [18F] flutemetamol PET images. *Ann Nucl Med*. 2024 Sep 24. doi: 10.1007/s12149-024-01977-7. Epub ahead of print. PMID: 39316332.
- Boccardi M, Nicolosi V, Festari C, Bianchetti A, Cappa S, Chiasserini D, et al. Italian consensus recommendations for a biomarker-based aetiological diagnosis in mild cognitive impairment patients. *Eur J Neurol*. 2020;27(3):475-83.
- Armstrong MJ, Gronseth GS, Gagliardi AR, Mullins CD. Participation and consultation engagement strategies have complementary roles: A case study of patient and public involvement in clinical practice guideline development. *Health Expect*. 2020;23(2):423-32.
- Jack CRJ, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's Dement*. 2024;20(8):5143-69.
- Santos-Holgueras P, Dodich A, Andryszak P, Rakotomiamanana B, Schefler M, Lövblad K, et al. Agreement between amyloid-PET early phase images and FDG-PET: A single subject validation in amyloid positive and amyloid negative subjects. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(1):S405-6.
- Keator D, Price JC, Kreisl WC, Phelan M, Yassa MA, Doran E, et al. BASELINE AMYLOID (18F-AV-45 PET) DISTRIBUTIONS BY CONSENSUS DIAGNOSIS FROM THE BIOMARKERS OF ALZHEIMER'S DISEASE IN ADULTS WITH DOWN SYNDROME (ADDS) CONSORTIUM. *Alzheimer's Dementia*. 2019;15(7): P12-3.
- Salvadó G, Molinuevo JL, Brugulat-Serrat A, Falcon C, Grau-Rivera O, Suárez-Calvet M, et al. CENTILOID CUT-OFF VALUES FOR OPTIMAL AGREEMENT BETWEEN AMYLOID PET AND CSF CORE AD BIOMARKERS. *Alzheimer's Dementia*. 2019;15(7):P221-2.
- Jiao F, Cui J, Fu D, Li Q, Wu Z, Teng Z, et al. Chinese Medical Association consensus for standardized diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Chin Med J*. 2023;136(20):2397-411.
- Thorlacius-Ussing G, Bruun M, Gjerum L, Frederiksen KS, Rhodius-Meester HFM, Van Der Flier WM, et al. Comparing a Single Clinician Versus a Multidisciplinary Consensus Conference Approach for Dementia Diagnostics. *J Alzheimer's Dis*. 2021;83(2):741-51.
- Golriz Khatami S, Salimi Y, Hofmann-Apitius M, Oxtoby NP, Birkenbihl C. Comparison and aggregation of event sequences across ten cohorts to describe the consensus biomarker evolution in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther [Internet]*. 2022;14(1).
- Huang L, Li Q, Lu Y, Pan F, Cui L, Wang Y, et al. Consensus on rapid screening for prodromal Alzheimer's disease in China. *General Psychiatry [Internet]*. 2024;37(1).

- Kandiah N, Choi SH, Hu CJ, Ishii K, Kasuga K, Mok VCT. Current and Future Trends in Biomarkers for the Early Detection of Alzheimer's Disease in Asia: Expert Opinion. *JAlzheimer's Dis Rep*. 2022;6(1):699-710.
- Pressman PS, Matlock D, Ducharme S. Distinguishing behavioral variant frontotemporal dementia from primary psychiatric disorders: A review of recently published consensus recommendations from the neuropsychiatric international consortium for frontotemporal dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2021;33(2):152-6.
- Chen X, Li S. Expert consensus on the application of amyloid-PET imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Nat Med J China*. 2023;103(45):3615-26.
- Duff K, Suhrie KR, Dalley BCA, Anderson JS, Hoffman JM. External validation of change formulae in neuropsychology with neuroimaging biomarkers: A methodological recommendation and preliminary clinical data. *Clin Neuropsychol*. 2019;33(3):478-89.
- Wickstrom R, Taraschenko O, Dilella R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R, et al. International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus including febrile infection-related epilepsy syndrome: Statements and supporting evidence. *Epilepsia*. 2022;63(11):2840-64.
- Boccardi M, Nicolosi V, Festari C, Bianchetti A, Cappa SF, Chiasserini D, et al. ITALIAN CONSENSUS RECOMMENDATIONS FOR THE ETIOLOGICAL DIAGNOSIS IN MEMORY CLINICS. *Alzheimer's Dementia*. 2019;15(7):P328-9.
- Boccardi M, Nicolosi V, Festari C, Bianchetti A, Cappa S, Chiasserini D, et al. Italian inter-societal consensus for the biomarker-based etiological diagnosis in MCI. *Eur J Neurol*. 2019;26
- Mathews V, Korula A, Chakrapani A, Bhurani D, Bhattacharyya J, Sengar M, et al. Management of B-cell lineage acute lymphoblastic leukemia: expert opinion from an Indian panel via Delphi consensus method. *Front Oncol [Internet]*. 2023;13
- Ellison TS, Cappa SF, Garrett D, Georges J, Iwatsubo T, Kramer JH, et al. Outcome measures for Alzheimer's disease: A global inter-societal Delphi consensus. *Alzheimer's Dementia*. 2023;19(6):2707-29.
- McGinnis S, Wong B, Putcha D, Eldaief M, Quimby M, Collins J, et al. Phenotypes and biomarkers in posterior cortical atrophy: Application of consensus clinical diagnostic criteria and the at(N) framework. *Neurology [Internet]*. 2019;92(15).
- Lu J, Wang J, Wu J, Zhang H, Ma X, Zhu Y, et al. Pilot implementation of the revised criteria for staging of Alzheimer's disease by the Alzheimer's Association Workgroup in a tertiary memory clinic. *Alzheimer's Dementia [Internet]*. 2024

- Orini S, Festari C, Massa F, Cotta Ramosino M, Nobili F, Frisoni GB. THE BIOMARKER-BASED ETIOLOGICAL DIAGNOSIS of NEUROCOGNITIVE DISORDERS: The EUROPEAN INTER-SOCIETAL DELPHI CONSENSUS. J Prev Alzheimer's Dis. 2022;9((Orini S.) Alzheimer's Unit-Memory Clinic, Irccs Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia, Italy):S142.
- Gauthier S, Boxer A, Knopman D, Sims J, Doody R, Aisen P, et al. Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease: Amyloid Vs. Non-Amyloid. Where Does Consensus Lie Today? An CTAD Task Force Report. J Prev Alzheimer's Dis. 2022;9(2):231-5.
- Lombardi G, Crescioli G, Cavedo E, Lucenteforte E, Casazza G, Bellatorre A, et al. Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2020;(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009628.pub2>

Búsqueda en literatura gris (1)

- Tahami Monfared AA, Phan NTN, Pearson I, Mauskopf J, Cho M, Zhang Q, Hampel H. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Alzheimer's Disease and Strategies for Future Advancements. Neurol Ther. 2023 Aug;12(4):1257-1284. doi: 10.1007/s40120-023-00504-6. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37261607; PMCID: PMC10310649.

1.4. Estudios seleccionados para responder a la pregunta (3 artículos)

- Tahami Monfared AA, Phan NTN, Pearson I, Mauskopf J, Cho M, Zhang Q, Hampel H. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Alzheimer's Disease and Strategies for Future Advancements. *Neurol Ther.* 2023 Aug;12(4):1257-1284. doi: 10.1007/s40120-023-00504-6. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37261607; PMCID: PMC10310649.
- Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 Jun. PMID: 30011160.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis, care and support for people with dementia and their carers 2023. (SIGN publication no. 168). [November 2023]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>

1.5. Estudios excluidos tras la lectura de título y resumen y motivo de exclusión (48 artículos)

Otro objetivo (21)

- Salvado G, Molinuevo JL, Brugulat-Serrat A, Falcon C, Grau-Rivera O, Suarez-Calvet M, et al. Centiloid cut-off values for optimal agreement between PET and CSF core AD biomarkers. *Cami J CR Crous Bou M, Deulofeu C, Dominguez R, Gotsens X, Gramunt N, Hernandez L, Huesa G, Huguet J, Leon M, Marne P, Menchon T, Mila M, Operto G, Pascual M, Polo A, Pradas S, Sala Vila A, Sanchez Benavides G, Segundo S, Soteras A, Tenas L, Vilanova M, Vilor Tejedor N, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative for the AS, editores. Alzheimers Res Ther.* 2019;11(1):27.
- Tian M, Civelek AC, Carrio I, Watanabe Y, Kang KW, Murakami K, et al. International consensus on the use of tau PET imaging agent 18F-florataucipir in Alzheimer's disease. *Molecular Imaging-based Precision Medicine Task Group of A3 (China-Japan-Korea) Foresight Program, editor. Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(3):895-904.
- Takenaka A, Nihashi T, Sakurai K, Notomi K, Ono H, Inui Y et al. BATON Study Group. Interrater agreement and variability in visual reading of [18F] flutemetamol PET images. *Ann Nucl Med.* 2024 Sep 24. doi: 10.1007/s12149-024-01977-7. Epub ahead of print. PMID: 39316332.

- Armstrong MJ, Gronseth GS, Gagliardi AR, Mullins CD. Participation and consultation engagement strategies have complementary roles: A case study of patient and public involvement in clinical practice guideline development. *Health Expect.* 2020;23(2):423-32.
- Thorlacius-Ussing G, Bruun M, Gjerum L, Frederiksen KS, Rhodius-Meester HFM, Van Der Flier WM, et al. Comparing a Single Clinician Versus a Multidisciplinary Consensus Conference Approach for Dementia Diagnostics. *J Alzheimer's Dis.* 2021;83(2):741-51.
- Golriz Khatami S, Salimi Y, Hofmann-Apitius M, Oxtoby NP, Birkenbihl C. Comparison and aggregation of event sequences across ten cohorts to describe the consensus biomarker evolution in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2022;14(1).
- Huang L, Li Q, Lu Y, Pan F, Cui L, Wang Y, et al. Consensus on rapid screening for prodromal Alzheimer's disease in China. *General Psychiatry* [Internet]. 2024;37(1).
- Duff K, Suhrie KR, Dalley BCA, Anderson JS, Hoffman JM. External validation of change formulae in neuropsychology with neuroimaging biomarkers: A methodological recommendation and preliminary clinical data. *Clin Neuropsychol.* 2019;33(3):478-89.
- Ellison TS, Cappa SF, Garrett D, Georges J, Iwatsubo T, Kramer JH, et al. Outcome measures for Alzheimer's disease: A global inter-societal Delphi consensus. *Alzheimer's Dementia.* 2023;19(6):2707-29.
- Gauthier S, Boxer A, Knopman D, Sims J, Doody R, Aisen P, et al. Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease: Amyloid Vs. Non-Amyloid. Where Does Consensus Lie Today? An CTAD Task Force Report. *J Prev Alzheimer's Dis.* 2022;9(2):231-5.
- Lombardi G, Crescioli G, Cavedo E, Lucenteforte E, Casazza G, Bellatorre A, et al. Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2020;(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009628.pub2>
- Lin GA, Whittington MD, Synnott PG, McKenna A, Campbell J, Pearson SD, Rind DM. Aducanumab for Alzheimer's Disease: Effectiveness and Value; Final Evidence Report and Meeting Summary. Institute for Clinical and Economic Review, August 5, 2021. <https://icer.org/assessment/alzheimers-disease-2021/>.
- Kolber MR, Korownyk C. Remind me, do medications that target brain amyloid improve my dementia?. *TOOLS FOR PRACTICE* 369 | July 8, 2024
- Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 Jun. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta217>

- Dementia, disability and frailty in later life – midlife approaches to delay or prevent onset. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015 Oct. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng16>
- Physical activity: brief advice for adults in primary care. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2013 May. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph44>
- Excess winter deaths and illness and the health risks associated with cold homes. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015 March. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng6>
- Expert Panel on Neurological Imaging; Moonis G, Subramaniam RM, Trofimova A, Burns J, Bykowski J, Chakraborty S, Holloway K, Ledbetter LN, Lee RK, Pannell JS, Pollock JM, Powers WJ, Roca RP, Rosenow JM, Shih RY, Utukuri PS, Corey AS. ACR Appropriateness Criteria® Dementia. J Am Coll Radiol. 2020 May;17(5S):S100-S112. doi: 10.1016/j.jacr.2020.01.040. PMID: 32370954
- Algorithm-based Alzheimer’s disease diagnosis-aided test using plasma biomarkers. National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (NECA).2024. https://nhta.neca.re.kr/nhta/publication/nhtaU0601V.ec-g?pub_seq=1044
- Groppo J, Garcia Martí S, Alfie V, Perelli L, Navarro E, Pichón-Riviere A, Ciapponi A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A. Lecanemab in Alzheimer’s Disease. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 906, Buenos Aires, Argentina. Febrero 2023. ISSN 1668-2793. Disponible en: <https://www.iecs.org.ar/publicacion/?id=23493>
- Frederiksen KS, Cooper C, Frisoni GB, Frölich L, Georges J, Kramberger MG, Nilsson C, Passmore P, Mantoan Ritter L, Religa D, Schmidt R, Stefanova E, Verdelho A, Vandenbulcke M, Winblad B, Waldemar G. A European Academy of Neurology guideline on medical management issues in dementia. Eur J Neurol. 2020 Oct;27(10):1805-1820. doi: 10.1111/ene.14412. Epub 2020 Jul 26. PMID: 32713125; PMCID: PMC7540303.

Otro idioma (5)

- Anonymous. [Expert consensus on the application of amyloid-PET imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease]. Chinese Society of Dementia and Cognitive Impairment CS of NM, editor. Chung Hua I Hsueh Tsa Chih. 2023;103(45):3615-26.
- Chen X, Li S. Expert consensus on the application of amyloid-PET imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease. Nat Med J China. 2023;103(45):3615-26.
- Amyloid PET in dementia of unclear aetiology (Addendum to Commission E18-03). Evidence Based Synopses. Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG).2020
- Evidence report for the S3 guideline on dementia: Non-drug interventions for mild cognitive impairment and biomarker evidence. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2021 May. https://www.iqwig.de/download/v20-03f_mci-und-biomarker-nachweis_evidenzbericht_v1-0.pdf
- Evidence report for the S3 guideline on dementia: Dementia care management. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2021 May. https://www.iqwig.de/download/v20-03c_dementia-care-management_evidenzbericht_v1-1.pdf

Otra patología (8)

- Jiao F, Cui J, Fu D, Li Q, Wu Z, Teng Z, et al. Chinese Medical Association consensus for standardized diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms. Chin Med J. 2023;136(20):2397-411.
- Pressman PS, Matlock D, Ducharme S. Distinguishing behavioral variant frontotemporal dementia from primary psychiatric disorders: A review of recently published consensus recommendations from the neuropsychiatric international consortium for frontotemporal dementia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2021;33(2):152-6.
- Wickstrom R, Taraschenko O, Dilella R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R, et al. International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus including febrile infection-related epilepsy syndrome: Statements and supporting evidence. Epilepsia. 2022;63(11):2840-64.

- Mathews V, Korula A, Chakrapani A, Bhurani D, Bhattacharyya J, Sengar M, et al. Management of B-cell lineage acute lymphoblastic leukemia: expert opinion from an Indian panel via Delphi consensus method. *Front Oncol* [Internet]. 2023;13
- Oral health for adults in care homes. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016 July. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng6>
- COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2024 March. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>
- Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Jun. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng123>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee; 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care* 1 January 2024; 47 (Supplement_1): S52–S76. <https://doi.org/10.2337/dc24-S004>

Otro tipo de diseño (13)

- Alcolea D, Pegueroles J, Munoz L, Camacho V, Lopez-Mora D, Fernandez-Leon A, et al. Agreement of amyloid PET and CSF biomarkers for Alzheimer's disease on Lumipulse. *Ann clin transl neurol*. 2019;6(9):1815-24.
- Guillen N, Contador J, Buongiorno M, Alvarez I, Culell N, Alcolea D, et al. Agreement of cerebrospinal fluid biomarkers and amyloid-PET in a multicenter study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023;(a04, 9103030).
- Tian M, Zuo C, Civelek AC, Carrio I, Watanabe Y, Kang KW, et al. International Nuclear Medicine Consensus on the Clinical Use of Amyloid Positron Emission Tomography in Alzheimer's Disease. Molecular Imaging-Based Precision Medicine Task Group of A3 (China-Japan-Korea) Foresight Program, editor. *Phenomics*. 2023;3(4):375-89.
- Boccardi M, Nicolosi V, Festari C, Bianchetti A, Cappa S, Chiasserini D, et al. Italian consensus recommendations for a biomarker-based aetiological diagnosis in mild cognitive impairment patients. *Eur J Neurol*. 2020;27(3):475-83.
- Santos-Holgueras P, Dodich A, Andryszak P, Rakotomiarmanana B, Scheffler M, Lövblad K, et al. Agreement between amyloid-PET early phase images and FDG-PET: A single subject validation in amyloid positive and amyloid negative subjects. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(1):S405-6

- Keator D, Price JC, Kreisl WC, Phelan M, Yassa MA, Doran E, et al. BASELINE AMYLOID (18F-AV-45 PET) DISTRIBUTIONS BY CONSENSUS DIAGNOSIS FROM THE BIOMARKERS OF ALZHEIMER'S DISEASE IN ADULTS WITH DOWN SYNDROME (ADDS) CONSORTIUM. *Alzheimer's Dementia*. 2019;15(7):P12-3
- Salvadó G, Molinuevo JL, Bruguat-Serrat A, Falcon C, Grau-Rivera O, Suárez-Calvet M, et al. CENTILOID CUT-OFF VALUES FOR OPTIMAL AGREEMENT BETWEEN AMYLOID PET AND CSF CORE AD BIOMARKERS. *Alzheimer's Dementia*. 2019;15(7):P221-2.
- Kandiah N, Choi SH, Hu CJ, Ishii K, Kasuga K, Mok VCT. Current and Future Trends in Biomarkers for the Early Detection of Alzheimer's Disease in Asia: Expert Opinion. *J Alzheimer's Dis Rep*. 2022;6(1):699-710.
- Boccardi M, Nicolosi V, Festari C, Bianchetti A, Cappa SF, Chiasserini D, et al. ITALIAN CONSENSUS RECOMMENDATIONS FOR THE ETIOLOGICAL DIAGNOSIS IN MEMORY CLINICS. *Alzheimer's Dementia*. 2019;15(7):P328-9.
- Boccardi M, Nicolosi V, Festari C, Bianchetti A, Cappa S, Chiasserini D, et al. Italian inter-societal consensus for the biomarker-based etiological diagnosis in MCI. *Eur J Neurol*. 2019;26
- McGinnis S, Wong B, Putcha D, Eldaief M, Quimby M, Collins J, et al. Phenotypes and biomarkers in posterior cortical atrophy: Application of consensus clinical diagnostic criteria and the at(N) framework. *Neurology* [Internet]. 2019;92(15).
- Lu J, Wang J, Wu J, Zhang H, Ma X, Zhu Y, et al. Pilot implementation of the revised criteria for staging of Alzheimer's disease by the Alzheimer's Association Workgroup in a tertiary memory clinic. *Alzheimer's Dementia* [Internet]. 2024
- Orini S, Festari C, Massa F, Cotta Ramosino M, Nobili F, Frisoni GB. THE BIOMARKER-BASED ETIOLOGICAL DIAGNOSIS of NEUROCOGNITIVE DISORDERS: The EUROPEAN INTER-SOCIETAL DELPHI CONSENSUS. *J Prev Alzheimer's Dis*. 2022;9((Orini S.) Alzheimer's Unit-Memory Clinic, Irccs Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia, Italy):S142.

No es MBE:1

- Jack CRJ, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's Dementia*. 2024;20(8):5143-69.

1.6. Artículos excluidos tras la lectura a texto completo
(4 artículos)

Tabla 6. Estudios excluidos tras lectura a texto completo		
ID	Referencia	Motivo de exclusión
Wells, 2022	Wells C, Horton J; Authors. An Overview of New and Emerging Technologies for Early Diagnosis of Alzheimer Disease: Emerging Health Technologies [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2022 May.	Otro tipo de estudio. Informe de tecnologías nuevas y tecnologías emergentes para el diagnóstico EA. No es una RS.
Fink, 2020	Fink HA, Hemmy LS, Linskens EJ, et al. Diagnosis and Treatment of Clinical Alzheimer’s-Type Dementia: A Systematic Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 Apr. (Comparative Effectiveness Review, No. 223.)	Otro objetivo.
Filippi, 2023	Filippi M, Cecchetti G, Cagnin A, Marra C, Nobili F, Parnetti L, Agosta F. Redefinition of dementia care in Italy in the era of amyloid-lowering agents for the treatment of Alzheimer’s disease: an expert opinion and practical guideline. J Neurol. 2023 Jun;270(6):3159-3170	Otro objetivo. Reorganización de los centros de demencia y deterioro cognitivo en Italia en niveles de atención para selección de posibles pacientes candidatos a tratamientos modificadores de la enfermedad
Ettinger,2023	Ettinger S, Jeindl R., Erdös J. Biomarkers in Alzheimer’s Disease. HTA-Information Service Rapid Review No.: 004; 2023. Vienna: HTA Austria –Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH.	Otro objetivo. Rapid Review de biomarcadores en EA fundamentalmente dirigida a biomarcadores sanguíneos

Anexo 2. Búsqueda bibliográfica RS

Anexo 2.1. Estrategia de la búsqueda bibliográfica y resultados de la búsqueda

BASE DE DATOS - 10			
Nombre BD	Ovid Medline/Pubmed		
Fecha de búsqueda	25/09/2024		
Estrategia	1	exp Alzheimer Disease/	128112
	2	exp Cognitive Dysfunction/	43046
	3	Dementia/	65418
	4	alzheimer.ti,ab,kf.	35419
	5	'Cognitive Dysfunction'.ti,ab,kf.	22297
	6	'Mild cognitive impairment'.ti,ab,kf.	27820
	7	dementia.ti,ab,kf.	154139
	8	or/1-7	303293
	9	exp Spinal Puncture/	6932
	10	'spinal puncture'.ti,ab,kf.	654
	11	'lumbar puncture'.ti,ab,kf.	9976
	12	'spinal tap'.ti,ab,kf.	326
	13	exp Biomarkers/	920627
	14	biomarkers.ti,ab,kf.	323513
	15	('cerebrospinal fluid' or CSF).ti,ab,kf.	180750
	16	exp Amyloid beta-Peptides/	43149
	17	exp tau Proteins/	20572
	18	(Amyloid or tau).ti,ab,kf.	152564
	19	'biochemical markers'.ti,ab,kf.	15177
	20	or/9-19	1412173
	21	Biopsy/	191199
	22	exp Brain/dg [Diagnostic Imaging]	112444
	23	exp Positron-Emission Tomography/	84486
	24	(PET adj3 amyloid).ti,ab,kf.	2314
	25	(amyloid adj3 'positron emission tomography').ti,ab,kf.	1017

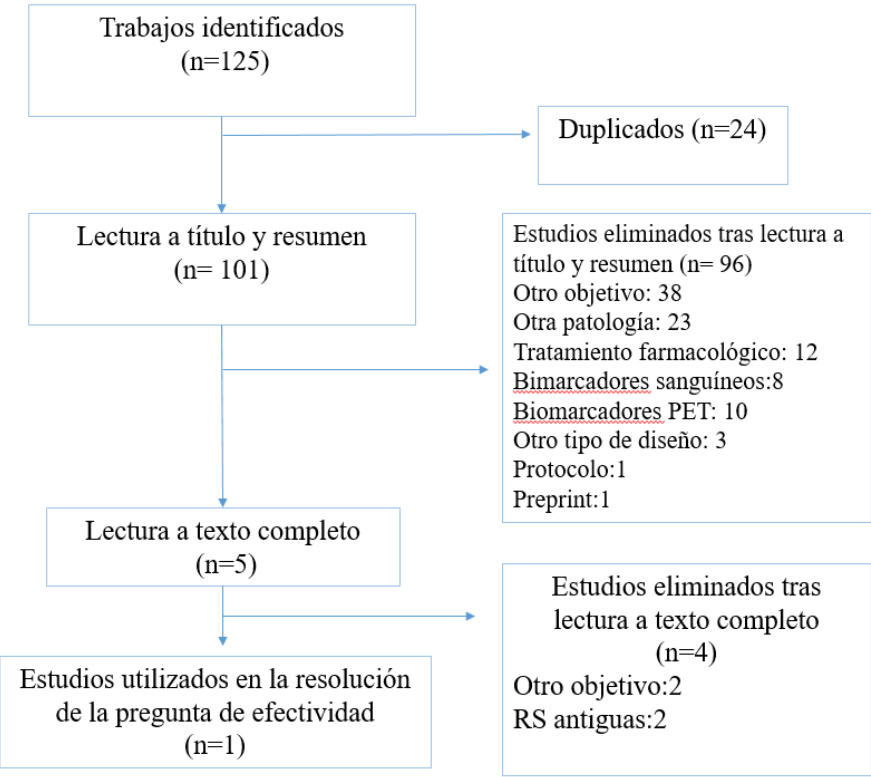
BASE DE DATOS - 10			
Nombre BD	Ovid Medline/Pubmed		
Fecha de búsqueda	25/09/2024		
Estrategia	26	((usual or standard) adj5 practice).ti,ab,kf.	14850
	27	or/21-26	390455
	28	8 and 20 and 27	7897
	29	limit 28 to yr="2019 -Current"	4424
	30	(consensus or 'expert opinion' or recommendation or agreement or 'workgroup' or guideline or 'technical report').ti.	76591
	31	29 and 30	10
	32	('systematic review' or trial or 'real world data' or 'RWD').ti.	583278
	33	29 and 32	119

BASE DE DATOS -			
Nombre BD	EMBASE		
Fecha de búsqueda	25/09/2024		
Estrategia	1	'alzheimer disease'/exp OR 'alzheimer disease'	273569
	2	'cognitive defect'/exp	664995
	3	'dementia'/de	160231
	4	'cognitive dysfunction':ti,ab,kw	32215
	5	'mild cognitive impairment':ti,ab,kw	41411
	6	'dementia':ti,ab,kw	221562
	7	'alzheimer':ti,ab,kw	276832
	8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	733281
	9	'lumbar puncture'/de	35269
	10	'lumbar puncture':ti,ab,kw	19143
	11	'spinal puncture':ti,ab,kw	528
	12	'spinal tap':ti,ab,kw	640
	13	'biological marker'/de	494116
	14	biomarkers:ti,ab,kw	470671
	15	'cerebrospinal fluid':ti,ab,kw OR csf:ti,ab,kw	262451
	16	'amyloid beta protein'/exp	59981
	17	'tau protein'/exp	42007
	18	amyloid:ti,ab,kw OR tau:ti,ab,kw	189701
	19	'biochemical markers':ti,ab,kw	22189
	20	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	1172352
	21	'biopsy'/exp	993065
	22	'brain'/exp/dm_di	28
	23	'positron emission tomography'/exp	254594
	24	(pet NEAR/3 amyloid):ti,ab,kw	4937
	25	(amyloid NEAR/3 'positron emission tomography'):ti,ab,kw	1285
	26	((usual OR standard) NEAR/5 practice):ti,ab,kw	24594
	27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	1230339
	28	#8 AND #20 AND #27	17539
	29	#28 AND (2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py OR 2025:py)	8524
	30	consensus:ti OR 'expert opinion':ti OR recommendation:ti OR agreement:ti OR 'workgroup':ti OR guideline:ti OR 'technical report':ti	98658
	31	#29 AND #30	28
	32	'systematic review':ti OR trial:ti OR 'real world data':ti OR 'rwd':ti	747486
	33	#29 AND #32	265

Anexo 2.2. Resultados de la búsqueda primaria de RS a partir de julio de 2021

Tabla 7. Resultados búsqueda primaria RS a partir de julio 2021	
Base de datos	Número de estudios
Medline	36
Embase	89
Cochrane	0
TOTAL	125
DUPLICADOS	24
TOTAL (sin duplicados)	101

Anexo 2.3. Diagrama de flujo de la búsqueda primaria (RS a partir de julio de 2021) (Figura 9)



Anexo 2.4. Estudios identificados eliminados los duplicados (101)

- Chen Y, Wang Y, Song Z, Fan Y, Gao T, Tang X. Abnormal white matter changes in Alzheimer's disease based on diffusion tensor imaging: A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2023;87(101128963):101911.
- Alves F, Kalinowski P, Ayton S. Accelerated Brain Volume Loss Caused by Anti-beta-Amyloid Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology.* 2023;100(20):e2114-24.
- Rahman A, Hossen MA, Chowdhury MFI, Bari S, Tamanna N, Sultana SS, et al. Aducanumab for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review. *Psychogeriatrics.* 2023;23(3):512-22.
- Swinford CG, Risacher SL, Wu YC, Apostolova LG, Gao S, Bice PJ, et al. Altered cerebral blood flow in older adults with Alzheimer's disease: a systematic review. *Brain imaging behav.* 2023;17(2):223-56.
- Ruan D, Sun L. Amyloid-beta PET in Alzheimer's disease: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *Brain Behav.* 2023;13(1):e2850.
- Twait EL, Wu JH, Kamarioti M, Basten M, van der Flier WM, Gerritsen L, et al. Association of amyloid-beta with depression or depressive symptoms in older adults without dementia: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry.* 2024;14(1):25.
- Seitz-Holland J, Haas SS, Penzel N, Reichenberg A, Pasternak O. Brain-AGE, brain health, and mental disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2024;159(0a7, 7806090):105581.
- Starmans NLP, Leeuwis AE, Biessels GJ, Kappelle LJ, van der Flier WM, Tolboom N. Cerebral amyloid-beta deposition in patients with heart disease or carotid occlusive disease: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2023;445(jbj, 0375403):120551.
- Piersson AD, Mohamad M, Rajab F, Suppiah S. Cerebrospinal Fluid Amyloid Beta, Tau Levels, Apolipoprotein, and 1H-MRS Brain Metabolites in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Acad Radiol.* 2021;28(10):1447-63.
- Cotta Ramusino M, Massa F, Festari C, Gandolfo F, Nicolosi V, Orini S, et al. Diagnostic performance of molecular imaging methods in predicting the progression from mild cognitive impairment to dementia: an updated systematic review. *European Inter-Societal Consensus on the Biomarker-Based Diagnosis of Dementia*, editor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2024;51(7):1876-90.
- Habich A, Wahlund LO, Westman E, Dierks T, Ferreira D. (Dis-)Connected Dots in Dementia with Lewy Bodies-A Systematic Review of Connectivity Studies. *Mov Disord.* 2023;38(1):4-15.

- Avgerinos KI, Ferrucci L, Kapogiannis D. Effects of monoclonal antibodies against amyloid-beta on clinical and biomarker outcomes and adverse event risks: A systematic review and meta-analysis of phase III RCTs in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* 2021;68(101128963):101339.
- Ziukelis ET, Mak E, Dounavi ME, Su L, T O'Brien J. Fractal dimension of the brain in neurodegenerative disease and dementia: A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2022;79(101128963):101651.
- Zhang J, Xie L, Cheng C, Liu Y, Zhang X, Wang H, et al. Hippocampal subfield volumes in mild cognitive impairment and alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Brain imaging behav.* 2023;17(6):778-93.
- Bollack A, Pemberton HG, Collij LE, Markiewicz P, Cash DM, Farrar G, et al. Longitudinal amyloid and tau PET imaging in Alzheimer's disease: A systematic review of methodologies and factors affecting quantification. on behalf on the AMYPAD consortium, editor. *Alzheimer's dement.* 2023;19(11):5232-52.
- Tseriotis VS, Mavridis T, Eleftheriadou K, Konstantis G, Chlorogiannis DD, Pavlidis P, et al. Loss of the «swallow tail sign» on susceptibility-weighted imaging in the diagnosis of dementia with Lewy bodies: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2024;271(7):3754-63.
- Coelho A, Sousa N. Magnetic resonance elastography of the ageing brain in normal and demented populations: A systematic review. *Hum Brain Mapp.* 2022;43(13):4207-18.
- Lam JA, Murray ER, Yu KE, Ramsey M, Nguyen TT, Mishra J, et al. Neurobiology of loneliness: a systematic review. *Neuropsychopharmacology.* 2021;46(11):1873-87.
- Couch E, Ashford MT, Prina M. Persons With Cognitive Impairment and Care Partner Motivations and Experiences of Undergoing an Amyloid Scan: A Systematic Review of Qualitative Studies. *Gerontologist.* 2024;64(8).
- Cheng L, Li W, Chen Y, Lin Y, Wang B, Guo Q, et al. Plasma Abeta as a biomarker for predicting Abeta-PET status in Alzheimer's disease:a systematic review with meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;93(5):513-20.
- Ebbesen SU, Høgh P, Zibbrandtsen I. Plasma Abeta biomarker for early diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease - a systematic review. *Dan Med J.* 2023;70(6)
- Cianflone A, Coppola L, Mirabelli P, Salvatore M. Predictive Accuracy of Blood-Derived Biomarkers for Amyloid-beta Brain Deposition Along with the Alzheimer's Disease Continuum: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis.* 2021;84(1):393-407.

- O'Connell S, Cannon DM, Broin PO. Predictive modelling of brain disorders with magnetic resonance imaging: A systematic review of modelling practices, transparency, and interpretability in the use of convolutional neural networks. *Hum Brain Mapp.* 2023;44(18):6561-74.
- Couch E, Ashford MT, Zhang W, Prina M. Psychosocial and Behavioral Outcomes for Persons With Cognitive Impairment and Caregivers Following Amyloid-beta PET Scan Disclosure: A Systematic Review. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2023;37(3):246-58.
- Ossenkoppele R, Singleton EH, Groot C, Dijkstra AA, Eikelboom WS, Seeley WW, et al. Research Criteria for the Behavioral Variant of Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2022;79(1):48-60.
- Huszar Z, Engh MA, Pavlekovics M, Sato T, Steenkamp Y, Hanseeuw B, et al. Risk of conversion to mild cognitive impairment or dementia among subjects with amyloid and tau pathology: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Res Ther.* 2024;16(1):81.
- Chhetri A, Goel K, Ludhiadch A, Singh P, Munshi A. Role of Imaging Genetics in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Current Update. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2024;23(9):1143-56.
- Qiao Y, Chi Y, Zhang Q, Ma Y. Safety and efficacy of lecanemab for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Aging Neurosci.* 2023;15(101525824):1169499.
- Mohammadi S, Ghaderi S, Mohammadi M, Najafi Asli Pashaki Z, Khatyal R, Mohammadian F, et al. Thalamic Alterations in Motor Neuron Diseases: A Systematic Review of MRI Findings. *J Integr Neurosci.* 2024;23(4):77.
- van Gils V, Rizzo M, Cote J, Viechtbauer W, Fanelli G, Salas-Salvado J, et al. The association of glucose metabolism measures and diabetes status with Alzheimer's disease biomarkers of amyloid and tau: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2024;159(oa7, 7806090):105604.
- Twait EL, Min B, Beran M, Vonk MJ, Geerlings MI. The cross-sectional association between amyloid burden and white matter hyperintensities in older adults without cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2023;88(101128963):101952.
- Wu W, Ji Y, Wang Z, Wu X, Li J, Gu F, et al. The FDA-approved anti-amyloid-beta monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Med Res.* 2023;28(1):544.
- Agarwal D, Marques G, de la Torre-Diez I, Franco Martin MA, Garcia Zapirain B, Martin Rodriguez F. Transfer Learning for Alzheimer's Disease through Neuroimaging Biomarkers: A Systematic Review. *Sensors (Basel).* 2021;21(21).

- Dybing KM, Vetter CJ, Dempsey DA, Chaudhuri S, Saykin AJ, Risacher SL. Traumatic brain injury and Alzheimer's Disease biomarkers: A systematic review of findings from amyloid and tau positron emission tomography (PET). medRxiv. 2023;(101767986).
- Hossain MF, Husna AU, Kharel M. Use of lecanemab for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review. Brain Behav. 2024;14(6):e3592
- Parker AF, Ohlhauser L, Scarapicchia V, Smart CM, Szoeki C, Gawryluk JR. A Systematic Review of Neuroimaging Studies Comparing Individuals with Subjective Cognitive Decline to Healthy Controls. J Alzheimer's Dis. 2022;86(4):1545-67.
- Conte M, De Feo MS, Corica F, Gorica J, Sidrak MMA, De Cristofaro F, et al. A Systematic Review on Dementia and Translocator Protein (TSPO): When Nuclear Medicine Highlights an Underlying Expression. Biomolecules [Internet]. 2023;13(4).
- Shirbandi K, Khalafi M, Mirza-Aghazadeh-Attari M, Tahmasbi M, Kiani Shahvandi H, Javanmardi P, et al. Accuracy of deep learning model-assisted amyloid positron emission tomography scan in predicting Alzheimer's disease: A Systematic Review and meta-analysis. Inform Med Unlocked [Internet]. 2021;25
- Goyzueta-Mamani LD, Chávez-Fumagalli MA, Alvarez-Fernandez K, Aguilar-Pineda JA, Nieto-Montesinos R, Del-Carpio GD, et al. Alzheimer's Disease: A Silent Pandemic-A Systematic Review on the Situation and Patent Landscape of the Diagnosis. Recent Pat Biotechnol. 2022;16(4):355-78.
- García-Casares N, Fuentes PG, Barbancho MÁ, López-Gigosos R, García-Rodríguez A, Gutiérrez-Bedmar M. Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and mediterranean diet. A systematic review and dose-response meta-analysis. J Clin Med [Internet]. 2021;10(20).
- Cui W, Duan Z, Li Z, Feng J. Assessment of Alzheimer's disease-related biomarkers in patients with obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. Front Aging Neurosci [Internet]. 2022;14
- Triumbari EKA, Pizzuto DA, Bentivoglio AR, Piano C, Annunziata S, Meduri GM, et al. Assessment of dopaminergic pathways in Huntington's Disease: ¿when, how, why? A (clinician-friendly) systematic review of the literature on PET and SPECT applications. Clin Transl Imaging [Internet]. 2024
- Demnitz-King H, Saba L, Lau Y, Munns L, Zabihi S, Schlosser M, et al. Association between anxiety symptoms and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively healthy adults: A systematic review and meta-analysis. J Psychosom Res [Internet]. 2023;166
- Swann P, Mirza-Davies A, O'Brien J. Associations Between Neuropsychiatric Symptoms and Inflammation in Neurodegenerative Dementia: A Systematic Review. J Inflamm Res. 2024;17: 6113-41.

- Yang S, Webb AJS. Associations between neurovascular coupling and cerebral small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur Stroke J*. 2023;8(4):895-903.
- Bellaver B, Ferrari-Souza JP, da Ros LU, Carter SF, Rodriguez-Vieitez E, Nordberg A, et al. Astrocyte Biomarkers in Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2021;96(24):E2944-55.
- Guo J, Orgeta V, Olivé I, Hoff E, Huntley J, Olff M, et al. Biomarkers associated with cognitive impairment in post-traumatic stress disorder: A systematic review of current evidence. *Ageing Res Rev [Internet]*. 2024;95
- Conca F, Esposito V, Giusto G, Cappa SF, Catricalà E. Characterization of the logopenic variant of Primary Progressive Aphasia: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev [Internet]*. 2022;82
- Mooldijk SS, Licher S, Wolters FJ. Characterizing Demographic, Racial, and Geographic Diversity in Dementia Research: A Systematic Review. *JAMA Neurol*. 2021;78(10):1255-61.
- Fan M, Zhao L, Chen Q, Zhang M, Zhang X, Yang Z, et al. Clinical and imaging features of lymphomatosis cerebri: analysis of 8 cases and systematic review of the literature. *Clin Exp Med*. 2023;23(8):4673-80.
- Hazan J, Wing M, Liu KY, Reeves S, Howard R. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the evaluation of cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;94(2):113-20.
- Chu M, Wu L, Liu L, Nan H, Jiang D, Wang Y, et al. Clinical, Genetic, and Pathological Features of very Early Onset Fronto-temporal Lobe Degeneration: A Systematic Review. *Curr Alzheimer Res*. 2022;19(13):870-7.
- Theodorou A, Palaodimou L, Malhotra K, Zompola C, Katsanos AH, Shoamanesh A, et al. Clinical, Neuroimaging, and Genetic Markers in Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2023;54(1):178-88.
- Bhagavati S. Commentary: Diagnostic Accuracy of Blood-Based Biomarker Panels: A Systematic Review. *Front Aging Neurosci [Internet]*. 2022;14
- Qiao Y, Gu J, Yu M, Chi Y, Ma Y. Comparative Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies for Cognitive Decline in Patients with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2024;38(3):169-92.
- Huang B, Shafian N, Masi PJ, Gordon ML, Franceschi AM, Giliberto L. Creutzfeldt-Jakob disease presenting as psychiatric disorder: case presentation and systematic review. *Front Neurol [Internet]*. 2024;15
- Zou Y, Wang Y, Ma X, Mu D, Zhong J, Ma C, et al. CSF and blood glial fibrillary acidic protein for the diagnosis of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev [Internet]*. 2024;101

- Chávez-Fumagalli MA, Shrivastava P, Aguilar-Pineda JA, Nieto-Montesinos R, Del-Carpio GD, Peralta-Mestas A, et al. Diagnosis of Alzheimer's Disease in Developed and Developing Countries: Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy. *J Alzheimer's Dis Rep*. 2021;5(1):15-30.
- Hardy-Sosa A, León-Arcia K, Llibre-Guerra JJ, Berlanga-Acosta J, Baez SDLC, Guillen-Nieto G, et al. Diagnostic Accuracy of Blood-Based Biomarker Panels: A Systematic Review. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2022;14
- Yeung MK, Chau AKY, Chiu JYC, Shek JTL, Leung JPY, Wong TCH. Differential and subtype-specific neuroimaging abnormalities in amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2022;80
- Sattarov R, Toresson H, Orbjörn C, Mattsson-Carlgren N. Direct Conversion of Fibroblast into Neurons for Alzheimer's Disease Research: A Systematic Review. *J Alzheimer's Dis*. 2023;95(3):805-28.
- Lyu D, Gong M, Zhang Y, Lyu X. Effects of different kinds of anti-Alzheimer's disease drugs on cognitive improvement: protocol for a systematic review and network meta-analysis of phase III clinical trials. *Syst Rev* [Internet]. 2022;11(1).
- Lyu D, Lyu X, Huang L, Fang B. Effects of three kinds of anti-amyloid- β drugs on clinical, biomarker, neuroimaging outcomes and safety indexes: A systematic review and meta-analysis of phase II/III clinical trials in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2023;88
- Fu Y, Zou X, Liu L. Epileptic Seizures and Right-Sided Hippocampal Swelling as Presenting Symptoms of Anti-IgLON5 Disease: A Case Report and Systematic Review of the Literature. *Front Neurol* [Internet]. 2022;13
- Corasaniti MT, Bagetta G, Nicotera P, Maione S, Tonin P, Guida F, et al. Exploitation of Autophagy Inducers in the Management of Dementia: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024;25(2).
- Hailianto EN, Adeodatia TCE, Sugiono KP, Jesslyn O, Litelnoni KC, Sutan-to R. INFLUENCE OF HYPERTENSION ON B-AMYLOID DEPOSITION AND ALZHEIMER'S DISEASE RELATIONSHIP IN OLDER ADULT PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW. *J Hypertens*. 2024;42
- Sagües-Sesé E, Rioja J, Garzón-Maldonado FJ, Narváez M, García-Arnés JA, García-Casares N. Insulin-Related Biomarkers in Cerebrospinal Fluid in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2022;90(1).
- Martin SA, Townend FJ, Barkhof F, Cole JH. Interpretable machine learning for dementia: A systematic review. *Alzheimer's Dementia*. 2023;19(5):2135-49

- Parent C, Rousseau LS, Predovan D, Duchesne S, Hudon C. Longitudinal association between β -amyloid accumulation and cognitive decline in cognitively healthy older adults: A systematic review. *Aging Brain* [Internet]. 2023;3.
- Burgio MI, Veronese N, Sarà D, Saccaro C, Masnata R, Vassallo G, et al. Markers for the detection of Lewy body disease versus Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2024;36(1).
- Rahim F, Khalafi M, Davoodi M, Shirbandi K. Metabolite changes in the posterior cingulate cortex could be a signature for early detection of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis study based on ¹H-NMR. *Egypt J Neurol, Psychiatr Neurosurg* [Internet]. 2023;59(1)
- Liao J, Hu W, Chen S, Huang C, Dong S, Chen W, et al. Multidimensional features of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the elderly: a case report and systematic review. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2024;16
- Qiu YH, Liu M, Zhan J, Liu LL, Zheng JY, Wu D, et al. N-terminal-targeted anti-amyloid monoclonal antibodies illuminate the therapy for Alzheimer's disease: a systematic review and comprehensive meta-analysis. *medRxiv* [Internet]. 2023
- Balestrino R, Agosta F, Basaia S, Filippi M. Neuroimaging in Glucocerebrosidase-associated parkinsonism: A systematic review. *Mov Disord*. 2022;37((Balestrino R.; Agosta F.; Basaia S.; Filippi M.) Milan, Italy): S62-3.
- Zhang Y, Tian J, Ni J, Wei M, Li T, Shi J. Peripheral Blood and Cerebrospinal Fluid Levels of YKL-40 in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sci* [Internet]. 2023;13(10).
- Dondi F, Bertoli M, Lucchini S, Cerudelli E, Albano D, Bertagna F. PET imaging for the evaluation of cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. *Clin Transl Imaging*. 2022;10(4):391-401.
- Corica F, De Feo MS, Gorica J, Sidrak MMA, Conte M, Filippi L, et al. PET Imaging of Neuro-Inflammation with Tracers Targeting the Translocator Protein (TSPO), a Systematic Review: From Bench to Bedside. *Diagn* [Internet]. 2023;13(6).
- Rodriguez-Ayllon M, Solis-Urra P, Arroyo-Ávila C, Álvarez-Ortega M, Molina-García P, Molina-Hidalgo C, et al. Physical activity and amyloid beta in middle-aged and older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Sport Health Sci*. 2024;13(2):133-44.
- Solis-Urra P, Rodriguez-Ayllon M, Álvarez-Ortega M, Molina-Hidalgo C, Molina-García P, Arroyo-Ávila C, et al. Physical Performance and Amyloid- β in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Alzheimer's Dis*. 2023;96(4):1427-39.
- Jae J, Li Y, Sun C, Allan A, Basmaji J, Chilton S, et al. Preclinical Studies on Mechanisms Underlying the Protective Effects of Propranolol in Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *J Neuroimmune Pharmacol* [Internet]. 2024;19(1).

- Li RX, Ma YH, Tan L, Yu JT. Prospective biomarkers of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2022;81((Li R.-X.; Ma Y.-H.; Tan L., dr.tanlan@163.com) Department of Neurology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao University, Qingdao, China).
- Manini A, Querzola G, Lovati C, Pantoni L. Rapidly progressive dementia and intractable diarrhea: a teaching case report and a systematic review of cognitive impairment in Whipple's disease. *Neurol Sci*. 2022;43(2):907-26.
- Donaghy PC, Carrarini C, Ferreira D, Habich A, Aarsland D, Babiloni C, et al. Research diagnostic criteria for mild cognitive impairment with Lewy bodies: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Dementia*. 2023;19(7):3186-202.
- Ashraf G, McGuinness M, Khan MA, Obtinalla C, Hadoux X, van Wijngaarden P. Retinal imaging biomarkers of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of studies using brain amyloid beta status for case definition. *Alzheimer's Dement Diagn Assess Dis Monit* [Internet]. 2023;15(2).
- Carazo-Barrios L, Cabrera-Maestre A, Alba-Linero C, Gutiérrez-Bedmar M, Garzón-Maldonado FJ, Serrano V, et al. Retinal Neurodegeneration Measured with Optical Coherence Tomography and Neuroimaging in Alzheimer Disease: A Systematic Review. *J Neuro-Ophthalmol*. 2023;43(1):116-25.
- Lacorte E, Ancidoni A, Zaccaria V, Remoli G, Tariciotti L, Bellomo G, et al. Safety and Efficacy of Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Published and Unpublished Clinical Trials. *J Alzheimer's Dis*. 2022;87(1):101-29.
- Casado Gama H, Amorós MA, Andrade de Araújo M, Sha CM, Vieira MPS, Torres RGD, et al. Systematic review and meta-analysis of dysregulated microRNAs derived from liquid biopsies as biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. *Non-coding RNA Res*. 2024;9(2):523-35.
- Viejo L, Noori A, Merrill E, Das S, Hyman BT, Serrano-Pozo A. Systematic review of human post-mortem immunohistochemical studies and bioinformatics analyses unveil the complexity of astrocyte reaction in Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* [Internet]. 2022;48(1).
- Blanco K, Salcidua S, Orellana P, Sauma-Pérez T, León T, Steinmetz LCL, et al. Systematic review: fluid biomarkers and machine learning methods to improve the diagnosis from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2023;15(1).
- Jin J, Su D, Zhang J, Li X, Feng T. Tau PET imaging in progressive supranuclear palsy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2023;270(5):2451-67.
- Zhang J, Jin J, Su D, Feng T, Zhao H. Tau-PET imaging in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* [Internet]. 2023;14((Zhang J.; Jin J.; Su D.; Feng T., bxbkyjs@sina.com) Department of Neurology, Center for Movement Disorders, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China).

- Alves de Araujo Junior D, Sair HI, Peters ME, Carvalho AF, Yedavalli V, Solnes LB, et al. The association between post-traumatic stress disorder (PTSD) and cognitive impairment: A systematic review of neuroimaging findings. *J Psychiatr Res.* 2023;164((Alves de Araujo Junior D.) University of Brasilia, Radiology Department, DF, Brasilia, Brazil):259-69.
- Arnoldy L, Gauci S, Young LM, Marx W, Macpherson H, Pipingas A, et al. The association of dietary and nutrient patterns on neurocognitive decline: A systematic review of MRI and PET studies. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2023;87((Arnoldy L., larnoldy@swin.edu.au; Gauci S.; Young L.M.; Pipingas A.; White D.J.) Centre of Human Psychopharmacology, Centre for Mental Health and Brain Sciences, Swinburne University, Melbourne, Australia).
- Ferreira P, Afonso F, Saraiva J, Figueiredo S, Vieira L. The contribution of artificial intelligence for the diagnosis of Alzheimer's disease in PET: Systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(SUPPL 1):S503.
- Zhang Y, Zhang Y, Jiang Z, Xu M, Qing K. The effect of EEG and fNIRS in the digital assessment and digital therapy of Alzheimer's disease: a systematic review. *Front Neurosci* [Internet]. 2023;17
- Abdelazim K, Allam AA, Afifi B, Abdulazeem H, Elbehiry AI. The efficacy and safety of lecanemab 10 mg/kg biweekly compared to a placebo in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Sci.* 2024;45(8):3583-97.
- Ferreira D, Mohanty R, Murray ME, Nordberg A, Kantarci K, Westman E. The hippocampal sparing subtype of Alzheimer's disease assessed in neuropathology and in vivo tau positron emission tomography: a systematic review. *Acta Neuropathol Commun.* 2022;10(1):166.
- De Picker LJ, Morrens M, Branchi I, Haarman BCM, Terada T, Kang MS, et al. TSPO PET brain inflammation imaging: A transdiagnostic systematic review and meta-analysis of 156 case-control studies. *Brain Behav Immun.* 2023;113:415-31.
- Singh K, Cheung BMY, Xu A. Ultrasensitive detection of blood biomarkers of Alzheimer's and Parkinson's diseases: A systematic review. *Biomarkers Med.* 2021;15(17):1693-708.
- Liu SF, Li LY, Zhuang JL, Li MM, Ye LC, Chen XR, et al. Update on the application of mesenchymal stem cell-derived exosomes in the treatment of Parkinson's disease: A systematic review. *Front Neurol* [Internet]. 2022;13
- Zabala-Findlay A, Penny LK, Lofthouse RA, Porter AJ, Palliyil S, Harrington CR, et al. Utility of Blood-Based Tau Biomarkers for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cells* [Internet]. 2023;12(8).

Anexo 2.5. Estudios seleccionados para responder a la pregunta (1)

- Huszar Z, Engh MA, Pavlekovic M, Sato T, Steenkamp Y, Hanseeuw B, et al. Risk of conversion to mild cognitive impairment or dementia among subjects with amyloid and tau pathology: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Res Ther.* 2024;16(1):81

Anexo 2.6. Estudios excluidos tras la lectura de título y resumen y motivos de exclusión (96)

- Chen Y, Wang Y, Song Z, Fan Y, Gao T, Tang X. Abnormal white matter changes in Alzheimer's disease based on diffusion tensor imaging: A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2023;87(101128963):101911.
- Alves F, Kalinowski P, Ayton S. Accelerated Brain Volume Loss Caused by Anti-beta-Amyloid Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology.* 2023;100(20):e2114-24.
- Rahman A, Hossen MA, Chowdhury MFI, Bari S, Tamanna N, Sultana SS, et al. Aducanumab for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review. *Psychogeriatrics.* 2023;23(3):512-22.
- Swinford CG, Risacher SL, Wu YC, Apostolova LG, Gao S, Bice PJ, et al. Altered cerebral blood flow in older adults with Alzheimer's disease: a systematic review. *Brain imaging behav.* 2023;17(2):223-56.
- Ruan D, Sun L. Amyloid-beta PET in Alzheimer's disease: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *Brain Behav.* 2023;13(1):e2850.
- Twait EL, Wu JH, Kamarioti M, Basten M, van der Flier WM, Gerritsen L, et al. Association of amyloid-beta with depression or depressive symptoms in older adults without dementia: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry.* 2024;14(1):25.
- Seitz-Holland J, Haas SS, Penzel N, Reichenberg A, Pasternak O. Brain-AGE, brain health, and mental disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2024;159(oa7, 7806090):105581.
- Starmans NLP, Leeuwis AE, Biessels GJ, Kappelle LJ, van der Flier WM, Tolboom N. Cerebral amyloid-beta deposition in patients with heart disease or carotid occlusive disease: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2023;445(jbj, 0375403):120551.

- Cotta Ramusino M, Massa F, Festari C, Gandolfo F, Nicolosi V, Orini S, et al. Diagnostic performance of molecular imaging methods in predicting the progression from mild cognitive impairment to dementia: an updated systematic review. *European Inter-Societal Consensus on the Biomarker-Based Diagnosis of Dementia*, editor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024;51(7):1876-90.
- Habich A, Wahlund LO, Westman E, Dierks T, Ferreira D. (Dis-)Connected Dots in Dementia with Lewy Bodies-A Systematic Review of Connectivity Studies. *Mov Disord*. 2023;38(1):4-15.
- Avgerinos KI, Ferrucci L, Kapogiannis D. Effects of monoclonal antibodies against amyloid-beta on clinical and biomarker outcomes and adverse event risks: A systematic review and meta-analysis of phase III RCTs in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. 2021;68(101128963):101339.
- Ziukelis ET, Mak E, Dounavi ME, Su L, T O'Brien J. Fractal dimension of the brain in neurodegenerative disease and dementia: A systematic review. *Ageing Res Rev*. 2022;79(101128963):101651.
- Zhang J, Xie L, Cheng C, Liu Y, Zhang X, Wang H, et al. Hippocampal sub-field volumes in mild cognitive impairment and alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Brain imaging behav*. 2023;17(6):778-93.
- Bollack A, Pemberton HG, Collij LE, Markiewicz P, Cash DM, Farrar G, et al. Longitudinal amyloid and tau PET imaging in Alzheimer's disease: A systematic review of methodologies and factors affecting quantification. on behalf on the AMYPAD consortium, editor. *Alzheimer's dement*. 2023;19(11):5232-52.
- Tseriotis VS, Mavridis T, Eleftheriadou K, Konstantis G, Chlorogiannis DD, Pavlidis P, et al. Loss of the «swallow tail sign» on susceptibility-weighted imaging in the diagnosis of dementia with Lewy bodies: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2024;271(7):3754-63.
- Coelho A, Sousa N. Magnetic resonance elastography of the ageing brain in normal and demented populations: A systematic review. *Hum Brain Mapp*. 2022;43(13):4207-18.
- Lam JA, Murray ER, Yu KE, Ramsey M, Nguyen TT, Mishra J, et al. Neurobiology of loneliness: a systematic review. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46(11):1873-87.
- Couch E, Ashford MT, Prina M. Persons With Cognitive Impairment and Care Partner Motivations and Experiences of Undergoing an Amyloid Scan: A Systematic Review of Qualitative Studies. *Gerontologist*. 2024;64(8).
- Cheng L, Li W, Chen Y, Lin Y, Wang B, Guo Q, et al. Plasma Abeta as a biomarker for predicting Abeta-PET status in Alzheimer's disease:a systematic review with meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(5):513-20.

- Ebbesen SU, Hogh P, Zibrandtsen I. Plasma Abeta biomarker for early diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease - a systematic review. *Dan Med J*. 2023;70(6)
- Cianflone A, Coppola L, Mirabelli P, Salvatore M. Predictive Accuracy of Blood-Derived Biomarkers for Amyloid-beta Brain Deposition Along with the Alzheimer's Disease Continuum: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*. 2021;84(1):393-407.
- O'Connell S, Cannon DM, Broin PO. Predictive modelling of brain disorders with magnetic resonance imaging: A systematic review of modelling practices, transparency, and interpretability in the use of convolutional neural networks. *Hum Brain Mapp*. 2023;44(18):6561-74.
- Couch E, Ashford MT, Zhang W, Prina M. Psychosocial and Behavioral Outcomes for Persons With Cognitive Impairment and Caregivers Following Amyloid-beta PET Scan Disclosure: A Systematic Review. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2023;37(3):246-58.
- Ossenkoppele R, Singleton EH, Groot C, Dijkstra AA, Eikelboom WS, Seeley WW, et al. Research Criteria for the Behavioral Variant of Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2022;79(1):48-60.
- Chhetri A, Goel K, Ludhiadch A, Singh P, Munshi A. Role of Imaging Genetics in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Current Update. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2024;23(9):1143-56.
- Qiao Y, Chi Y, Zhang Q, Ma Y. Safety and efficacy of lecanemab for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Aging Neurosci*. 2023;15(101525824):1169499.
- Mohammadi S, Ghaderi S, Mohammadi M, Najafi Asli Pashaki Z, Khatyal R, Mohammadian F, et al. Thalamic Alterations in Motor Neuron Diseases: A Systematic Review of MRI Findings. *J Integr Neurosci*. 2024;23(4):77.
- van Gils V, Rizzo M, Cote J, Viechtbauer W, Fanelli G, Salas-Salvado J, et al. The association of glucose metabolism measures and diabetes status with Alzheimer's disease biomarkers of amyloid and tau: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2024;159(oa7, 7806090):105604.
- Twait EL, Min B, Beran M, Vonk MJ, Geerlings MI. The cross-sectional association between amyloid burden and white matter hyperintensities in older adults without cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2023;88(101128963):101952.
- Wu W, Ji Y, Wang Z, Wu X, Li J, Gu F, et al. The FDA-approved anti-amyloid-beta monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):544.

- Agarwal D, Marques G, de la Torre-Diez I, Franco Martin MA, Garcia Zapirain B, Martin Rodriguez F. Transfer Learning for Alzheimer's Disease through Neuroimaging Biomarkers: A Systematic Review. *Sensors (Basel)*. 2021;21(21).
- Dybing KM, Vetter CJ, Dempsey DA, Chaudhuri S, Saykin AJ, Risacher SL. Traumatic brain injury and Alzheimer's Disease biomarkers: A systematic review of findings from amyloid and tau positron emission tomography (PET). *medRxiv*. 2023;(101767986).
- Hossain MF, Husna AU, Kharel M. Use of lecanemab for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review. *Brain Behav*. 2024;14(6):e3592
- Parker AF, Ohlhauser L, Scarapicchia V, Smart CM, Szoek C, Gawryluk JR. A Systematic Review of Neuroimaging Studies Comparing Individuals with Subjective Cognitive Decline to Healthy Controls. *J Alzheimer's Dis*. 2022;86(4):1545-67.
- Conte M, De Feo MS, Corica F, Gorica J, Sidrak MMA, De Cristofaro F, et al. A Systematic Review on Dementia and Translocator Protein (TSPO): When Nuclear Medicine Highlights an Underlying Expression. *Biomolecules [Internet]*. 2023;13(4).
- Shirbandi K, Khalafi M, Mirza-Aghazadeh-Attari M, Tahmasbi M, Kiani Shahvandi H, Javanmardi P, et al. Accuracy of deep learning model-assisted amyloid positron emission tomography scan in predicting Alzheimer's disease: A Systematic Review and meta-analysis. *Inform Med Unlocked [Internet]*. 2021;25
- Goyzueta-Mamani LD, Chávez-Fumagalli MA, Alvarez-Fernandez K, Aguilar-Pineda JA, Nieto-Montesinos R, Del-Carpio GD, et al. Alzheimer's Disease: A Silent Pandemic-A Systematic Review on the Situation and Patent Landscape of the Diagnosis. *Recent Pat Biotechnol*. 2022;16(4):355-78.
- García-Casares N, Fuentes PG, Barbancho MÁ, López-Gigosos R, García-Rodríguez A, Gutiérrez-Bedmar M. Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and mediterranean diet. A systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Med [Internet]*. 2021;10(20).
- Cui W, Duan Z, Li Z, Feng J. Assessment of Alzheimer's disease-related biomarkers in patients with obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci [Internet]*. 2022;14
- Triumbari EKA, Pizzuto DA, Bentivoglio AR, Piano C, Annunziata S, Meduri GM, et al. Assessment of dopaminergic pathways in Huntington's Disease: ¿when, how, why? A (clinician-friendly) systematic review of the literature on PET and SPECT applications. *Clin Transl Imaging [Internet]*. 2024
- Demnitz-King H, Saba L, Lau Y, Munns L, Zabihi S, Schlosser M, et al. Association between anxiety symptoms and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res [Internet]*. 2023;166

- Swann P, Mirza-Davies A, O'Brien J. Associations Between Neuropsychiatric Symptoms and Inflammation in Neurodegenerative Dementia: A Systematic Review. *J Inflamm Res*. 2024;17: 6113-41.
- Yang S, Webb AJS. Associations between neurovascular coupling and cerebral small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur Stroke J*. 2023;8(4):895-903.
- Bellaver B, Ferrari-Souza JP, da Ros LU, Carter SF, Rodriguez-Vieitez E, Nordberg A, et al. Astrocyte Biomarkers in Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2021;96(24):E2944-55.
- Guo J, Orgeta V, Olivé I, Hoff E, Huntley J, Olff M, et al. Biomarkers associated with cognitive impairment in post-traumatic stress disorder: A systematic review of current evidence. *Ageing Res Rev [Internet]*. 2024;95
- Conca F, Esposito V, Giusto G, Cappa SF, Catricalà E. Characterization of the logopenic variant of Primary Progressive Aphasia: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev [Internet]*. 2022;82
- Mooldijk SS, Licher S, Wolters FJ. Characterizing Demographic, Racial, and Geographic Diversity in Dementia Research: A Systematic Review. *JAMA Neurol*. 2021;78(10):1255-61.
- Fan M, Zhao L, Chen Q, Zhang M, Zhang X, Yang Z, et al. Clinical and imaging features of lymphomatosis cerebri: analysis of 8 cases and systematic review of the literature. *Clin Exp Med*. 2023;23(8):4673-80.
- Chu M, Wu L, Liu L, Nan H, Jiang D, Wang Y, et al. Clinical, Genetic, and Pathological Features of very Early Onset Fronto-temporal Lobe Degeneration: A Systematic Review. *Curr Alzheimer Res*. 2022;19(13):870-7.
- Theodorou A, Palaodimou L, Malhotra K, Zompola C, Katsanos AH, Shoamanesh A, et al. Clinical, Neuroimaging, and Genetic Markers in Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2023;54(1):178-88.
- Bhagavati S. Commentary: Diagnostic Accuracy of Blood-Based Biomarker Panels: A Systematic Review. *Front Aging Neurosci [Internet]*. 2022;14_
- Qiao Y, Gu J, Yu M, Chi Y, Ma Y. Comparative Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies for Cognitive Decline in Patients with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2024;38(3):169-92.
- Huang B, Shafian N, Masi PJ, Gordon ML, Franceschi AM, Giliberto L. Creutzfeldt-Jakob disease presenting as psychiatric disorder: case presentation and systematic review. *Front Neurol [Internet]*. 2024;15
- Zou Y, Wang Y, Ma X, Mu D, Zhong J, Ma C, et al. CSF and blood glial fibrillary acidic protein for the diagnosis of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev [Internet]*. 2024;101

- Chávez-Fumagalli MA, Shrivastava P, Aguilar-Pineda JA, Nieto-Montesinos R, Del-Carpio GD, Peralta-Mestas A, et al. Diagnosis of Alzheimer's Disease in Developed and Developing Countries: Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy. *J Alzheimer's Dis Rep*. 2021;5(1):15-30.
- Hardy-Sosa A, León-Arcia K, Llibre-Guerra JJ, Berlanga-Acosta J, Baez SDLC, Guillen-Nieto G, et al. Diagnostic Accuracy of Blood-Based Biomarker Panels: A Systematic Review. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2022;14
- Yeung MK, Chau AKY, Chiu JYC, Shek JTL, Leung JPY, Wong TCH. Differential and subtype-specific neuroimaging abnormalities in amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2022;80
- Sattarov R, Toresson H, Orbjörn C, Mattsson-Carlgren N. Direct Conversion of Fibroblast into Neurons for Alzheimer's Disease Research: A Systematic Review. *J Alzheimer's Dis*. 2023;95(3):805-28.
- Lyu D, Gong M, Zhang Y, Lyu X. Effects of different kinds of anti-Alzheimer's disease drugs on cognitive improvement: protocol for a systematic review and network meta-analysis of phase III clinical trials. *Syst Rev* [Internet]. 2022;11(1).
- Lyu D, Lyu X, Huang L, Fang B. Effects of three kinds of anti-amyloid- β drugs on clinical, biomarker, neuroimaging outcomes and safety indexes: A systematic review and meta-analysis of phase II/III clinical trials in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2023;88
- Fu Y, Zou X, Liu L. Epileptic Seizures and Right-Sided Hippocampal Swelling as Presenting Symptoms of Anti-IgLON5 Disease: A Case Report and Systematic Review of the Literature. *Front Neurol* [Internet]. 2022;13
- Corasaniti MT, Bagetta G, Nicotera P, Maione S, Tonin P, Guida F, et al. Exploitation of Autophagy Inducers in the Management of Dementia: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024;25(2).
- Hailianto EN, Adeodatia TCE, Sugiono KP, Jesslyn O, Litelnoni KC, Sutanto R. INFLUENCE OF HYPERTENSION ON B-AMYLOID DEPOSITION AND ALZHEIMER'S DISEASE RELATIONSHIP IN OLDER ADULT PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW. *J Hypertens*. 2024;42
- Sagües-Sesé E, Rioja J, Garzón-Maldonado FJ, Narváez M, García-Arnés JA, García-Casares N. Insulin-Related Biomarkers in Cerebrospinal Fluid in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2022;90(1).
- Martin SA, Townend FJ, Barkhof F, Cole JH. Interpretable machine learning for dementia: A systematic review. *Alzheimer's Dementia*. 2023;19(5):2135-49

- Parent C, Rousseau LS, Predovan D, Duchesne S, Hudon C. Longitudinal association between β -amyloid accumulation and cognitive decline in cognitively healthy older adults: A systematic review. *Aging Brain* [Internet]. 2023;3.
- Rahim F, Khalafi M, Davoodi M, Shirbandi K. Metabolite changes in the posterior cingulate cortex could be a signature for early detection of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis study based on ¹H-NMR. *Egypt J Neurol, Psychiatr Neurosurg* [Internet]. 2023;59(1)
- Liao J, Hu W, Chen S, Huang C, Dong S, Chen W, et al. Multidimensional features of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the elderly: a case report and systematic review. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2024;16
- Qiu YH, Liu M, Zhan J, Liu LL, Zheng JY, Wu D, et al. N-terminal-targeted anti-amyloid monoclonal antibodies illuminate the therapy for Alzheimer's disease: a systematic review and comprehensive meta-analysis. *medRxiv* [Internet]. 2023
- Balestrino R, Agosta F, Basaia S, Filippi M. Neuroimaging in Glucocerebrosidase-associated parkinsonism: A systematic review. *Mov Disord*. 2022;37((Balestrino R.; Agosta F.; Basaia S.; Filippi M.) Milan, Italy): S62-3.
- Zhang Y, Tian J, Ni J, Wei M, Li T, Shi J. Peripheral Blood and Cerebrospinal Fluid Levels of YKL-40 in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sci* [Internet]. 2023;13(10).
- Dondi F, Bertoli M, Lucchini S, Cerudelli E, Albano D, Bertagna F. PET imaging for the evaluation of cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. *Clin Transl Imaging*. 2022;10(4):391-401.
- Corica F, De Feo MS, Gorica J, Sidrak MMA, Conte M, Filippi L, et al. PET Imaging of Neuro-Inflammation with Tracers Targeting the Translocator Protein (TSPO), a Systematic Review: From Bench to Bedside. *Diagn* [Internet]. 2023;13(6).
- Rodriguez-Ayllon M, Solis-Urra P, Arroyo-Ávila C, Álvarez-Ortega M, Molina-García P, Molina-Hidalgo C, et al. Physical activity and amyloid beta in middle-aged and older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Sport Health Sci*. 2024;13(2):133-44.
- Solis-Urra P, Rodriguez-Ayllon M, Álvarez-Ortega M, Molina-Hidalgo C, Molina-García P, Arroyo-Ávila C, et al. Physical Performance and Amyloid- β in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Alzheimer's Dis*. 2023;96(4):1427-39.
- Jae J, Li Y, Sun C, Allan A, Basmaji J, Chilton S, et al. Preclinical Studies on Mechanisms Underlying the Protective Effects of Propranolol in Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *J Neuroimmune Pharmacol* [Internet]. 2024;19(1).
- Manini A, Querzola G, Lovati C, Pantoni L. Rapidly progressive dementia and intractable diarrhea: a teaching case report and a systematic review of cognitive impairment in Whipple's disease. *Neurol Sci*. 2022;43(2):907-26.

- Donaghy PC, Carrarini C, Ferreira D, Habich A, Aarsland D, Babiloni C, et al. Research diagnostic criteria for mild cognitive impairment with Lewy bodies: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Dementia*. 2023;19(7):3186-202.
- Ashraf G, McGuinness M, Khan MA, Obtinalla C, Hadoux X, van Wijngaarden P. Retinal imaging biomarkers of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of studies using brain amyloid beta status for case definition. *Alzheimer's Dement Diagn Assess Dis Monit* [Internet]. 2023;15(2).
- Carazo-Barrios L, Cabrera-Maestre A, Alba-Linero C, Gutiérrez-Bedmar M, Garzón-Maldonado FJ, Serrano V, et al. Retinal Neurodegeneration Measured with Optical Coherence Tomography and Neuroimaging in Alzheimer Disease: A Systematic Review. *J Neuro-Ophthalmol*. 2023;43(1):116-25.
- Lacorte E, Ancidoni A, Zaccaria V, Remoli G, Tariciotti L, Bellomo G, et al. Safety and Efficacy of Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Published and Unpublished Clinical Trials. *J Alzheimer's Dis*. 2022;87(1):101-29.
- Casado Gama H, Amorós MA, Andrade de Araújo M, Sha CM, Vieira MPS, Torres RGD, et al. Systematic review and meta-analysis of dysregulated microRNAs derived from liquid biopsies as biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. *Non-coding RNA Res*. 2024;9(2):523-35.
- Viejo L, Noori A, Merrill E, Das S, Hyman BT, Serrano-Pozo A. Systematic review of human post-mortem immunohistochemical studies and bioinformatics analyses unveil the complexity of astrocyte reaction in Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* [Internet]. 2022;48(1).
- Blanco K, Salcidua S, Orellana P, Sauma-Pérez T, León T, Steinmetz LCL, et al. Systematic review: fluid biomarkers and machine learning methods to improve the diagnosis from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2023;15(1).
- Jin J, Su D, Zhang J, Li X, Feng T. Tau PET imaging in progressive supranuclear palsy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2023;270(5):2451-67.
- Zhang J, Jin J, Su D, Feng T, Zhao H. Tau-PET imaging in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* [Internet]. 2023;14((Zhang J.; Jin J.; Su D.; Feng T., bxbkyjs@sina.com) Department of Neurology, Center for Movement Disorders, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China).
- Alves de Araujo Junior D, Sair HI, Peters ME, Carvalho AF, Yedavalli V, Solnes LB, et al. The association between post-traumatic stress disorder (PTSD) and cognitive impairment: A systematic review of neuroimaging findings. *J Psychiatr Res*. 2023;164((Alves de Araujo Junior D.) University of Brasilia, Radiology Department, DF, Brasilia, Brazil):259-69.

- Arnoldy L, Gauci S, Young LM, Marx W, Macpherson H, Pipingas A, et al. The association of dietary and nutrient patterns on neurocognitive decline: A systematic review of MRI and PET studies. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2023;87((Arnoldy L., larnoldy@swin.edu.au; Gauci S.; Young L.M.; Pipingas A.; White D.J.) Centre of Human Psychopharmacology, Centre for Mental Health and Brain Sciences, Swinburne University, Melbourne, Australia).
- Ferreira P, Afonso F, Saraiva J, Figueiredo S, Vieira L. The contribution of artificial intelligence for the diagnosis of Alzheimer's disease in PET: Systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(SUPPL 1):S503.
- Zhang Y, Zhang Y, Jiang Z, Xu M, Qing K. The effect of EEG and fNIRS in the digital assessment and digital therapy of Alzheimer's disease: a systematic review. *Front Neurosci* [Internet]. 2023;17
- Abdelazim K, Allam AA, Afifi B, Abdulazeem H, Elbehiry AI. The efficacy and safety of lecanemab 10 mg/kg biweekly compared to a placebo in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Sci*. 2024;45(8):3583-97.
- Ferreira D, Mohanty R, Murray ME, Nordberg A, Kantarci K, Westman E. The hippocampal sparing subtype of Alzheimer's disease assessed in neuropathology and in vivo tau positron emission tomography: a systematic review. *Acta Neuropathol Commun*. 2022;10(1):166.
- De Picker LJ, Morrens M, Branchi I, Haarman BCM, Terada T, Kang MS, et al. TSPO PET brain inflammation imaging: A transdiagnostic systematic review and meta-analysis of 156 case-control studies. *Brain Behav Immun*. 2023;113:415-31.
- Singh K, Cheung BMY, Xu A. Ultrasensitive detection of blood biomarkers of Alzheimer's and Parkinson's diseases: A systematic review. *Biomarkers Med*. 2021;15(17):1693-708.
- Liu SF, Li LY, Zhuang JL, Li MM, Ye LC, Chen XR, et al. Update on the application of mesenchymal stem cell-derived exosomes in the treatment of Parkinson's disease: A systematic review. *Front Neurol* [Internet]. 2022;13
- Zabala-Findlay A, Penny LK, Lofthouse RA, Porter AJ, Palliyil S, Harrington CR, et al. Utility of Blood-Based Tau Biomarkers for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cells* [Internet]. 2023;12(8).

Anexo 2.7. Estudios excluidos tras la lectura a texto completo (4)

Tabla 8. Estudios excluidos tras lectura a texto completo (RS a partir de julio de 2021)		
Id.	Referencia	Motivo de exclusión
Li, 2022	Li RX, Ma YH, Tan L, Yu JT. Prospective bio-markers of Alzheimer’s disease: A systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev [Internet]. 2022;81.	RS de calidad baja y más antigua que la RS seleccionada
Hazan, 2022	Hazan J, Wing M, Liu KY, Reeves S, Howard R. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the evaluation of cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022;94(2):113-20.	RS de calidad baja y más antigua que la RS seleccionada
Pieresson, 2021	Pieresson AD, Mohamad M, Rajab F, Suppiah S. Cerebrospinal Fluid Amyloid Beta, Tau Levels, Apolipoprotein, and 1H-MRS Brain Metabolites in Alzheimer’s Disease: A Systematic Review. Acad Radiol. 2021;28(10):1447-63.	Otro tipo de biomarcadores. No responde a la pregunta
Burgio, 2024	Burgio MI, Veronese N, Sarà D, Saccaro C, Masnata R, Vassallo G, et al. Markers for the detection of Lewy body disease versus Alzheimer’s disease in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. Aging Clin Exp Res [Internet]. 2024;36(1).	Otro objetivo. Diagnóstico diferencial de EA de demencia por cuerpos de Lewy.

Anexo 3. Consideraciones propuestas de revisión guía NICE

La guía NICE de 2018 (directriz NICE NG97) **fue revisada en septiembre de 2023**, tomando la decisión de no actualizar la guía, pero sí de realizar una vigilancia excepcional.

En esta revisión, el Departamento de Salud y Asistencia Social se puso en contacto con NICE para que considerase el DCL en las fases prodrómicas tempranas de la demencia en relación con la estrategia de demencia. NICE en la guía sobre demencia de 2018 aborda el diagnóstico y tratamiento de la demencia, pero el ámbito de aplicación excluye actualmente a las personas con DCL, excepto cuando ya se sospecha o se ha confirmado el diagnóstico de demencia. La guía en sí no tiene preguntas de revisión específicas sobre el DCL.

NICE decidió que sería apropiado realizar una revisión excepcional de la guía de 2018 para considerar si el alcance de la directriz debería ampliarse para incluir el DCL en la fase prodrómica temprana de la demencia. Se puso en contacto con cinco expertos en el tema y les preguntó si era necesario elaborar recomendaciones de la guía del NICE sobre el DCL relacionado con la demencia prodrómica temprana. Los cinco expertos consideraron que era necesario elaborar recomendaciones de la guía del NICE sobre el DCL. Sin embargo, los expertos también destacaron que este es un síndrome complejo y heterogéneo y que no todo está relacionado con la demencia. Se pidió a los expertos en el tema que presentaran pruebas en relación con el DCL, que se analizaron en la sección sobre pruebas presentadas.

Realizaron una consulta a las partes interesadas. Las que estuvieron de acuerdo con la propuesta de NICE de no actualizar la guía, coincidieron en general, en que la evidencia respecto al DCL aún está en curso y que actualizar la guía para crear recomendaciones basadas en consenso no sería un buen uso de los recursos NICE en ese momento actual. Las partes interesadas que mostraban desacuerdo con la propuesta de no actualizar, destacaban la necesidad de una vía para pacientes con DCL y en cuanto a diagnóstico, biomarcadores para diagnosticar la demencia prodrómica o DCL. Destacaron una serie de estudios publicados y en curso, que NICE evaluó para determinar su impacto en la guía. Se pidió a los expertos en el tema que presentaran evidencia en relación con DCL, de ellos NICE seleccionó 13 estudios, uno de ellos con fecha de publicación 2021 (Chen et. al) (96) realizó una revisión de guías clínicas y consenso de expertos que concluyó que era necesaria una búsqueda actualizada de evidencia sobre el diagnóstico y el tratamiento de DCL.

En general, aunque algunos de los estudios muestran algunos resultados prometedores, en particular en torno a biomarcadores, pruebas cognitivas y apren-

dizaje automático, lamentablemente los estudios no parecen ser suficientes para desarrollar recomendaciones sólidas basadas en evidencia del NICE sobre el DCL en ese momento.

También se solicitó a las partes interesadas que presentaran evidencias en relación con DCL.

La mayoría de los estudios no eran específicos del DCL o simplemente brindaban información general o de fondo sobre el DCL, en lugar de evidencia de investigación primaria que pudiera informar el diagnóstico diferencial o el tratamiento del DCL. Se seleccionaron 10 estudios que se consideraron relevantes para esta revisión excepcional de DCL.

En general, la evidencia presentada por las partes interesadas no se consideró suficiente para desarrollar recomendaciones sólidas basadas en evidencia en este momento. Sin embargo, debido a que este tema era importante para las partes interesadas, lo remitieron al comité de priorización de temas para su consideración.

Anexo 4. Consideraciones de la guía SIGN para el uso de biomarcadores en LCR

El grupo de expertos de la Alzheimer's Association indicó que las pruebas de LCR deben ser organizadas por expertos en demencia después de la evaluación clínica para permitir el asesoramiento apropiado de la prueba, la evaluación de seguridad y el consentimiento.

Para obtener muestras de biomarcadores del LCR se debe realizar una PL. Aunque se trata de una prueba invasiva, los riesgos y efectos adversos (que se detallan en el apartado de seguridad de este informe) son mínimos cuando la realiza personal con la formación adecuada.

Las Directrices de consenso del Programa Conjunto de la Unión Europea (UE) para la Investigación de Enfermedades Neurodegenerativas (JPND) indicaron la necesidad de realizar un examen, una revisión de la medicación y, potencialmente, un diagnóstico por imagen antes de realizar una PL segura.

Existen costes significativos, dado el tiempo necesario para llevar a cabo los procedimientos, formar al personal a un nivel adecuado y disponer de políticas para aquellas personas en las que la prueba supone un reto técnico. El coste del transporte de las muestras y de los análisis de laboratorio es modesto.

Existen pocos estudios sobre coste-efectividad de las pruebas de biomarcadores en LCR. Un estudio indicó que cualquier modelización de la rentabilidad de dichas pruebas está muy influida por la prevalencia de la EA antes de la prueba. Este estudio sugirió que se requería una prevalencia antes de la prueba del 12,7% tras la evaluación clínica y el diagnóstico por imagen para que la investigación fuera rentable, lo que requería una población muy seleccionada clínicamente de las clínicas de la memoria. En su modelo, basado en la práctica, el cálculo de costes y la modelización de la rentabilidad en los Estados Unidos a precios de 2013, los autores concluyeron que el análisis de los biomarcadores establecidos en el LCR era rentable. No está claro si estos supuestos son generalizables a la población escocesa y al sistema sanitario.

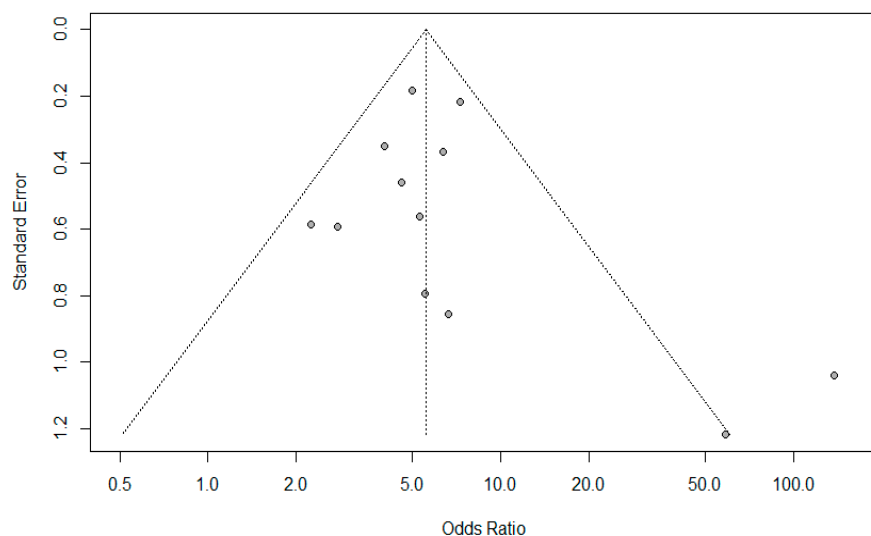
Anexo 5. Estudios incluidos en el metanálisis de este informe

Anexo 5.1. Tablas resumen de los estudios incluidos:

Tabla 9. Exposición a Aβ en términos de OR				
Estudio	Sujetos	Edad media	Técnica de medida	Tiempo de seguimiento medio
ADNI	619	72,5	CSF AB42	57
Balassa, 2014	51	57,9	CSF AB42	31
Baldeiras, 2022	150	65,2	CSF AB42/40	n.d
Cerami, 2015	34	69,8	CSF AB42	29
Frolich, 2017	115	65,7	CSF AB42	25,5
Grontvedt, 2020	57	64	CSF AB42	108
Groot, 2022	147	72,1	CSF AB42/40	59
Herukka, 2005	66	70,4	CSF AB42	36
Orellana, 2022	647	72,8	CSF AB42/40	21
Ortega, 2019	55	71,9	CSF AB42	24
Riemenschneider, 2002	28	69,2	CSF AB42	18
Rizzi, 2020	31	67,4	CSF AB42	60

Tabla 10. Exposición a A β y p-tau en términos de OR		
Estudio	Sujetos	Combinación de efectos
ADNI	471	A+T+
Cerami, 2015	19	A+T+
Grontvedt, 2020	40	A+T+
Hansson, 2006	99	A+T+
Herukka, 2005	39	A+T+
ADNI	287	A+T-
Cerami, 2015	16	A+T-
Grontvedt, 2020	26	A+T-
Hansson, 2006	44	A+T-
Herukka, 2005	26	A+T-
ADNI	243	A-T+
Cerami, 2015	15	A-T+
Grontvedt, 2020	21	A-T+
Hansson, 2006	48	A-T+
Herukka, 2005	37	A-T+

Anexo 5.2. Sesgo de publicación:

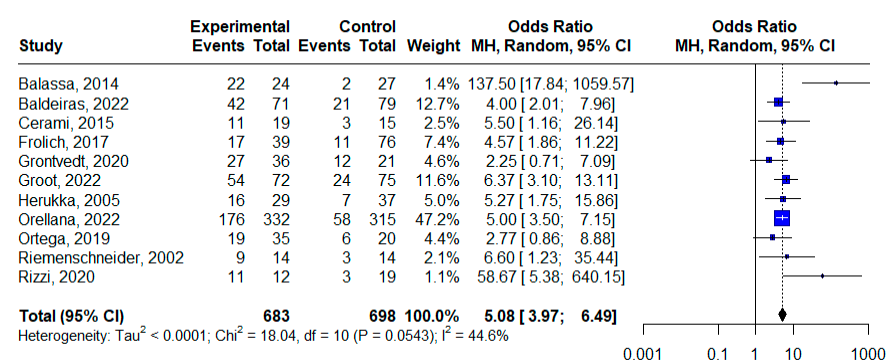


La inspección visual del gráfico planteó la posibilidad de un bajo riesgo de sesgo de publicación; los estudios de la esquina inferior derecha del gráfico tienen resultados significativos a pesar de tener grandes errores estándar y existe una ausencia de estudios en la esquina inferior izquierda lo que puede indicar que estudios con resultados no significativos no se publicaron.

Anexo 5.3. Análisis de sensibilidad:

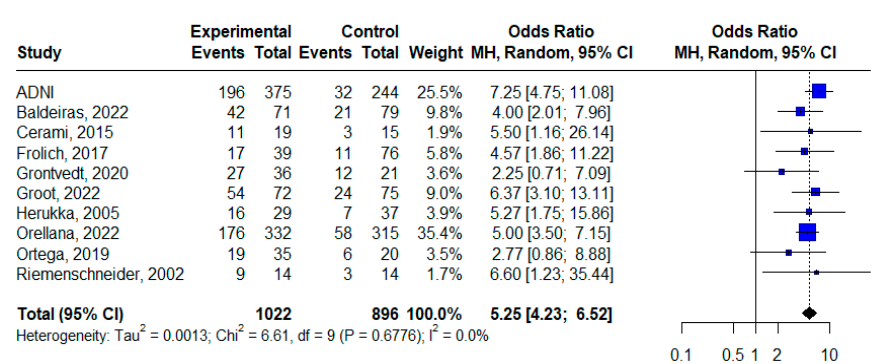
Se realizó análisis de sensibilidad excluyendo algunos estudios para conocer la consistencia de las estimaciones conjuntas.

1. Se excluyó el estudio ADNI porque sus estimaciones provienen de un análisis directo de datos de un registro, sin estar publicados:



Al excluir este estudio la estimación de OR conjunta = 5,08 [IC 95% 3,97 ; 6,49]; $I^2 = 44.6\%$ ($p = 0,0543$), este valor se incluye en el intervalo de confianza de la estimación conjunta del metanálisis inicial.

2. Se excluyeron los estudios Balassa 2014 y Rizzi 2020 por presentar estimaciones de efecto atípicas:



La estimación conjunta de OR = 5,25 [IC 95% 4.23,6.52] está incluida en el intervalo de confianza de la estimación conjunta del metanálisis inicial. Sin embargo, el análisis de heterogeneidad pasa a ser $I^2 = 0\%$ ($p = 0,6776$) por lo que podría concluirse que estos estudios constituyen una de las posibles fuentes de heterogeneidad del metanálisis inicial (47).

Anexo 5.4. Riesgo de sesgo:

Exposición a $A\beta$ en términos de OR:

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	ADNI	+	+	+	+	+	+
	Balassa, 2014	-	+	+	+	+	+
	Baldeiras, 2022	+	+	+	+	+	+
	Cerami, 2015	-	+	+	+	+	+
	Frolich, 2017	+	-	+	+	+	+
	Grontvedt, 2020	-	-	+	+	+	-
	Groot, 2022	+	+	+	+	+	+
	Herukka, 2005	+	-	+	+	+	+
	Orellana, 2022	+	+	+	+	+	+
	Ortega, 2019	-	+	+	-	+	-
	Riemenschneider, 2002	-	+	+	+	+	+
	Rizzi, 2020	+	+	+	-	+	+
		Domains: D1: Bias due to participation. D2: Bias due to attrition. D3: Bias due to prognostic factor measurement. D4: Bias due outcome measurement. D5: Bias due to confounding and reporting.					Judgement - Some concerns + Low

Exposición a $A\beta$ y p-tau en términos de OR:

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	ADNI	+	+	+	+	+	+
	Cerami, 2015	-	+	+	+	+	+
	Grontvedt, 2020	-	-	+	+	+	-
	Hansson, 2006	+	+	+	-	+	+
	Herukka, 2005	+	-	+	+	+	+
		Domains: D1: Bias due to participation. D2: Bias due to attrition. D3: Bias due to prognostic factor measurement. D4: Bias due outcome measurement. D5: Bias due to confounding and reporting.					Judgement - Some concerns + Low

Anexo 6. Tablas de perfil de la evidencia

6.1. Pregunta 1: Determinación positiva de beta amiloide comparado con determinación negativa de beta amiloide en LCR para diagnóstico del riesgo de progresión de DCL a demencia.

Bibliografía: Huszar Z, Engh MA, Pavlekovic M, Sato T, Steenkamp Y, Hanseeuw B, et al. Risk of conversion to mild cognitive impairment or dementia among subjects with amyloid and tau pathology: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Res Ther.* 2024;16(1):81.

Evaluación de certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Determinación positiva de beta amiloide en LCR	Determinación negativa de beta amiloide en LCR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Desarrollo de EA (seguimiento: rango 18 meses a 108 meses)												
12	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	600/1058 (56.7%)	182/942 (19.3%)	OR 5.55 (4.43 a 6.95)	377 más por 1000 (de 322 más a 431 más)	⊕⊕⊕○ Moderado a,b	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

Explicaciones

a. Fueron evaluados 12 estudios, 2 de ellos presentan, a juicio de los evaluadores, un riesgo de sesgo moderado (Tabla - Anexo -). Por otro lado, para la elaboración de este informe se realizó un análisis de subgrupos estratificando el metanálisis entre estudios de bajo riesgo y moderado riesgo en el que se muestra que las estimaciones del efecto de la intervención son distintas entre los dos grupos (Anexo- Grafico -). Por esta razón se considera que el riesgo de sesgo es serio.

b. En la estimación del efecto conjunto en el metanálisis general se observó una heterogeneidad moderada (I²=45.2%). Se realizó un análisis de sensibilidad eliminando 2 estudios con estimaciones fuera de rango y se obtuvo una disminución de la heterogeneidad (I²=0%). Al estimar el efecto conjunto excluyendo estos 2 estudios se obtuvo un resultado semejante al original, solapándose ambos intervalos de confianza, por ello se consideró que el riesgo de inconsistencia no es serio.

6.2. Pregunta 2: ¿La determinación positiva de beta amiloide combinado con p-tau (A+T+/A+T-/A-,T+) en LCR se relaciona con el desarrollo de demencia comparado con determinaciones negativas (A-,T-)?

Bibliografía: Huszar Z, Engh MA, Pavlekovic M, Sato T, Steenkamp Y, Hanseeuw B, et al. Risk of conversion to mild cognitive impairment or dementia among subjects with amyloid and tau pathology: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Res Ther.* 2024;16(1):81.

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Determinación positiva de beta amiloide combinado con p-tau en LCR	Determinación negativa de beta amiloide y p-tau en LCR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
A+T+ vs A-T- (seguimiento: rango 29 meses a 108 meses)												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	268/406 (66.0%)	44/262 (16.8%)	OR 10.22 (6.79 a 15.37)	506 más por 1000 (de 410 más a 588 más)	⊕⊕⊕○ Moderado a	CRÍTICO
A+T- vs A-T- (seguimiento: rango 29 meses a 108 meses)												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	46/137 (33.6%)	44/262 (16.8%)	OR 2.37 (1.32 a 4.24)	156 más por 1000 (de 42 más a 293 más)	⊕⊕⊕○ Moderado a	CRÍTICO
A-T+ vs A-T- (seguimiento: rango 29 meses a 108 meses)												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	23/102 (22.5%)	44/262 (16.8%)	OR 1.33 (0.52 a 3.41)	44 más por 1000 (de 73 menos a 240 más)	⊕⊕⊕○ Moderado b	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

Explicaciones

- a. El intervalo de confianza es amplio y los tamaños muestrales de los estudios incluidos son todos semejantes excepto los de un estudio que es notoriamente mayor.
b. El intervalo de confianza del estimador es amplio e incluye el efecto nulo

Anexo 7. Perspectiva de costes

7.1. Estudios de evaluación económica seleccionados para responder a la pregunta

- Valcárcel-Nazco C, Perestelo-Pérez L, Molinuevo JL, et al. Cost-Effectiveness of the use of biomarkers in cerebrospinal fluid for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2014;42:777–88.
- Handels RLH, Wimo A, Dodel R, et al. Cost-utility of using Alzheimer's disease biomarkers in cerebrospinal fluid to predict progression from mild cognitive impairment to dementia. *J Alzheimers Dis* 2017; 60:1477–87.
- Contador J, Vargas-Martínez AM, Sánchez-Valle R, Trapero-Bertran M, Lladó A. Cost-effectiveness of Alzheimer's disease CSF biomarkers and amyloid-PET in early-onset cognitive impairment diagnosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023 Feb;273(1):243-252. doi: 10.1007/s00406-022-01439-z. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35710952.

Anexo 8. Análisis de la calidad y del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en la revisión

8.1. Calidad de la Guía SIGN 2023 (AGREE II)

Dominio 1. Alcance y finalidad						
Se describen específicamente los objetivos generales de la guía						
						7
Comentarios: La guía aborda temas relevantes priorizados por personas con experiencia directa en demencia y está orientada a proporcionar recomendaciones en identificación, diagnóstico, atención y apoyo a los adultos con demencia. La guía se aplica a todos los ámbitos, incluyendo hogar, cuidados de larga duración, residencias, hospitales, centros de día y atención primaria.						Pag: 7
Las cuestiones de salud contempladas en la guía se describen específicamente.						
						7
Comentarios: La guía identifica una población objetivo, comorbilidades asociadas, etc y proporciona recomendaciones para intervenciones						Pag: 8
Se describe específicamente la población (pacientes, público, etc.) a la que se aplica la guía						
						7
Comentarios: Profesionales de atención primaria y secundaria, los profesionales de atención social, el personal de la comunidad, de residencias y de atención domiciliaria implicados en el cuidado de personas en situación de riesgo de demencia, así como a las personas con demencia y a sus familiares y cuidadores						Pag: 8
TOTAL						21

Dominio 2. Participación de las partes interesadas						
El grupo de elaboración de directrices incluye personas de todos los grupos profesionales relevantes.						
					6	
Comentarios: El desarrollo involucró a expertos en psiquiatría geriátrica, neurología, radiología y medicina nuclear, enfermeras, neuropsicólogos así como representantes de cuidadores y organizaciones de apoyo (equipos de SIGN y Healthcare Improvement Scotland).						Pag: 84,85
Se han buscado las opiniones y preferencias de la población objetivo (pacientes, público, etc.).						
					6	
Comentarios: Si, hubo representación de cuidadores y organizaciones de apoyo con experiencia en demencia, para garantizar que las recomendaciones fueran adecuadas desde la perspectiva de las personas evaluadas por posible demencia y sus cuidadores (en el grupo elaborador de la guía se incluyó a una representante del Comité Nacional de Cuidadores de Personas con DemenciaAction Network y antigua cuidadora)						Pag: 84
Los usuarios destinatarios de la guía están claramente definidos.						
						7
Comentarios: Si, personas adultas con demencia y sus cuidadores exceptuando demencia debida al alcohol y sustancias tóxicas						Pag: 91
TOTAL						19

Dominio 3. Rigor del desarrollo						
Se utilizaron métodos sistemáticos para la búsqueda de evidencia.						
						7
Comentarios: Si, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura mediante una estrategia de búsqueda explícita diseñada por documentalista de SIGN. Las bases de datos consultadas incluyen Medline, Embase, PsycINFO y la Biblioteca Cochrane. El rango de años cubierto fue de 2000 a 2021. También se realizaron búsquedas en varios sitios web de directrices relevantes. Las búsquedas principales se complementaron con material identificado por miembros individuales del grupo de desarrollo. Cada uno de los artículos seleccionados fue evaluado por dos científicos de la evidencia e información utilizando las listas de verificación metodológica estándar de SIGN antes de que las conclusiones fueran consideradas como evidencia por el grupo de desarrollo de la guía. Las estrategias de búsqueda están disponibles en el sitio web de SIGN, www.sign.ac.uk .						Pag:81
Los criterios de selección de la evidencia están claramente descritos.						
					6	
Comentarios: Al inicio del proceso de desarrollo de la guía se realizó una búsqueda bibliográfica de estudios cualitativos y cuantitativos que abordaran cuestiones centrados en la persona y relevantes para el tratamiento de las personas con demencia. Las bases de datos consultadas incluyen Cochrane, Medline, Embase, y PsycINFO, y una síntesis cualitativa fue producida por un Investigador de Servicios de Salud. En cuanto a los estudios de coste-efectividad, se detallan los criterios de selección y cada uno de los documentos seleccionados fue evaluado por un economista de la salud y los miembros del grupo elaborador de la guía examinaron su pertinencia clínica.						Pag: 81
Se describen claramente los puntos fuertes y las limitaciones del conjunto de pruebas.						
			5			
Comentarios: Si, en los diferentes dominios de la guía, más en algunas pruebas que en otras						
Los métodos para formular las recomendaciones están claramente descritos.						
						7
Comentarios: Si, vienen explicados al inicio de la guía y se fundamentan en evidencia sólida						
Al formular las recomendaciones se han tenido en cuenta los beneficios para la salud, los efectos secundarios y los riesgos.						
					6	
Comentarios: Si, por ejemplo en la determinación de biomarcadores. También en la experiencias de apoyo tras el diagnóstico. De los beneficios se habla en varios apartados de la guía						Pag:31,28
Existe un vínculo explícito entre las recomendaciones y la evidencia que las respalda.						
						7
Comentarios: Si. Cada recomendación va acompañada del nivel de evidencia						
La guía ha sido revisada externamente por expertos antes de su publicación.						
						7
Comentarios: Si, en material complementario en pagina web						Pag: 86,87
Se proporciona un procedimiento para actualizar la guía.						
						7
Comentarios: Si, se publicó en 2023 y se considerará su revisión dentro de tres años						Pag:83
TOTAL						52

Dominio 4. Claridad de la presentación						
Las recomendaciones son específicas e inequívocas.						
						7
Comentarios: Si, a lo largo de toda la guía se dan recomendaciones en 6 dominios que suelen ir acompañadas de “guías rápidas” y versiones accesible para pacientes y sus cuidadores (una copia de la versión de esta guía para pacientes y sus cuidadores está disponible en www.sign.ac.uk/patient-and-public-involvement/patient-publications)						Pag: 71, 78,79
Se presentan claramente las diferentes opciones para el manejo de la condición o problema de salud.						
						7
Comentarios: Si, a lo largo de toda la guía las recomendaciones se presentan en sus respectivos dominios y suelen ser claras , acompañadas del nivel de evidencia y nivel de recomendación para profesionales (cuya explicación correspondiente se puede consultar al inicio de la guía) y con material complementario y guías accesibles para pacientes, como ya se ha reseñado en el punto anterior)						Pag: No
Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.						
						7
Comentarios: Si, dan recomendaciones clave por cada dominio abordado (6 dominios)						Pag:13,14
TOTAL						21

Dominio 5. Aplicabilidad						
La guía describe los facilitadores y barreras para su aplicación.						
				5		
Comentarios: Si, en el caso de las barreras: Los profesionales de la salud y la asistencia social deben ser conscientes de que uno de las principales obstáculos son la negación y el rechazo a buscar ayuda, el estigma asociado a la enfermedad y las emociones asociadas al diagnóstico.						Pag:41,50
La guía proporciona asesoramiento y/o herramientas sobre cómo poner en práctica las recomendaciones.						
					6	
Comentarios: Si,en algunos dominios, por ejemplo en cuanto a diagnóstico y apoyo diagnóstico incluye listas de verificación.						Pag: 78,79,
Se han examinado las posibles implicaciones en materia de recursos que supondría la aplicación de las recomendaciones.						
					6	
Comentarios: Se considera que las intervenciones son rentables si se sitúan por debajo de los umbrales comúnmente aceptados en el Reino Unido de 20.000 libras por año de vida ajustado por calidad (AVAC). En los que hay determinación de biomarcadores en LCR existen costes. significativos, si se refieren específicamente a ello. Por otro lado, reconocen limitaciones locales (en Escocia), como es el acceso restringido a tecnologías como aPET o el acceso a biomarcadores obtenidos mediante PL						Pag:28,29
La guía presenta criterios de seguimiento y/o auditoría.						
						7
Comentarios: Si, se publicó en 2023 y se estudiará su revisión dentro de tres años. El historial de la revisión, y cualquier actualización de la guía en el período intermedio, se anotará en el informe de solicitud de actualización, que está disponible en la sección de material de apoyo para esta guía en el sitio web de SIGN: www.sign.ac.uk www.sign.ac.uk . Los comentarios sobre nuevas evidencias que puedan actualizar esta guía son bienvenidos y deben enviarse al correo electrónico: sign@sign.ac.uk .						Pag:83
TOTAL						24

Dominio 6. Independencia editorial						
Las opiniones del organismo de financiación no han influido en el contenido de la guía.						
						7
Comentarios: La metodología de la guía esta acreditada por NICE y hay transparencia en cuanto al texto introducido en la página 12, aunque no se puede garantizar totalmente.						Pag: 12
Se han registrado y abordado los intereses en conflicto de los miembros del grupo de elaboración de directrices.						
						7
Comentarios: Si, en material complementario						Pag: 85
TOTAL						14

Puntuación global de la guía: 6-7

8.2. Calidad de la RS seleccionada (AMSTAR-2)

Calidad de la RS de Huszar et al. 2024	
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	SI
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	SI
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	SI PARCIAL
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	SI
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	SI
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	SI
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	SI PARCIAL
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	SI
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	SI
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	NO
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	SI
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	SI
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	SI
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	SI
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	SI
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	SI
CALIDAD	ALTA

8.3. Calidad de la RS de Couth et al. (herramienta GRADE-CERQual)

Calidad de la RS de Couth et al. de 2024 (CERQual)	
Limitaciones Metodológicas	La medida en que existen problemas en el diseño o la realización de los estudios primarios que aportaron pruebas a las conclusiones de una revisión. La revisión se registró en PROSPERO previo a su realización. La búsqueda se realizó en Embase, MEDLINE, and PsychInfo hasta marzo de 2024. Los artículos fueron seleccionados para su inclusión por 2 revisores y se evaluaron críticamente mediante la Herramienta de Evaluación Crítica de Estudios Cualitativos del Instituto Joanna Briggs que es una herramienta muy adecuada. Los datos de los estudios incluidos se sintetizaron mediante síntesis temática.
Relevancia	El conjunto de los resultados de los estudios primarios incluidos en la RS seleccionada que apoya cada una de las conclusiones extraídas es aplicable al contexto, pues incluye exclusivamente a pacientes con DCL que se someten a una prueba que permite conocer el pronóstico de la enfermedad y la evolución esperable a la vista del amiloide identificado en el aPET realizado, que coincide con la pregunta realizada en la revisión.
Coherencia	A la vista de esta revisión, parece que las conclusiones extraídas están bien fundamentadas en los datos de los estudios primarios incluidos y en cada epígrafe ofrecen una explicación convincente de las pautas observadas en los datos encontrados.
Adecuación de los datos	Desde el punto de vista global de la revisión, se han extraído gran cantidad de datos que permiten comprobar un grado de riqueza y cantidad de datos que apoyan todas y cada de las conclusiones extraídas de la revisión.

8.4. Calidad de los estudios de evaluación económica)

Calidad de los estudios de evaluación económica (CASPe)			
Pregunta	Nombre del estudio		
	Handels 2017	Valcarcel-Nazco 2014	Contador 2023
¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?	SI	SI	SI
¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?	SI	SI	SI
¿Existen pruebas de la efectividad, de la intervención o del programa evaluado?	SI	SI	SI
¿Los efectos de la intervención (o intervenciones) se identifican, se miden y se valoran o consideran adecuadamente?	SI	SI	SI
¿Los costes en que se incurre por la intervención (intervenciones) se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?	NO	SI	SI
Se aplican tasas de descuento a los costes de la intervención/ es? ¿y a los efectos?	NO	SI	NO
¿Cuáles son los resultados de la evaluación?	SI	SI	SI
¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?	SI	SI	SI
¿Sería el programa igualmente efectivo en tu medio?	SI	SI	SI
¿Serían los costes trasladables a tu medio?	SI	SI	SI
¿Vale la pena aplicarlos a tu medio?	SI	SI	SI

Escala del programa de lectura crítica CASPe (32)

Anexo 9. Características de los estudios seleccionados

Primer autor y año	Tipo de estudio	Población (nº y características)	Intervención	Comparador	Desenlaces	Resultados	Calidad
Huszar, 2024	RS Y MA. Estudios prospectivos y retrospectivos	Sujetos cognitivamente sanos o quejas cognitivas subjetivas (CS) y DCL en progresión a DCL o demencia. 36 cohortes (n= 7.793) de 55 estudios diferentes. Se incluyeron tres grupos de pacientes CS, DCL y mixto (DCL y CS). Los grupos DCL y mixto se analizaron de forma conjunta 15 estudios con biomarcadores en LCR	Exposición: evidencia de acumulación de β amiloide en el LCR o en el examen aPET.	Falta de exposición: falta de acumulación patológica de β amiloide en el LCR o en el examen aPET.	DESENLACES PRIMARIOS: - Progresión a DCL o demencia. Definida como: criterios diagnósticos del DSM V de DCL o trastorno neurocognitivo mayor, basados en un examen psiquiátrico. - Tasa de progresión anual o plurianual del deterioro cognitivo, medida mediante el MMSE u otra prueba neuropsicológica que mida las funciones cognitivas. DESENLACES SECUNDARIOS: - Papel de la proteína tau hiperfosforilada (tau-p) en la progresión del deterioro cognitivo a demencia. En los estudios en los que se informan también cambios anormales de la p-tau, cómo afecta en progresión junto con los cambios anormales de beta amiloide.	- En pacientes con DCL, la razón de probabilidades (OR) para la progresión a demencia comparando el grupo no expuesto (A-), con el grupo expuesto (A+) fue de 5,18 [IC del 95%: 3,93; 6,81]. - En los sujetos CS A+, la OR para la progresión a DCL o demencia fue de 5,79 [IC del 95%: 2,88; 11,64]. Análisis de subgrupos: - La OR fue 5,87 (2,83; 12,19) para A β 42 en LCR, 5,00 (3,31; 7,55) para A 42/40 en LCR y 5,32 (2,53; 11,18) para aPET. La diferencia entre los subgrupos no fue significativa (p = 0,88). - La OR para la progresión en sujetos con DCL A+T+ (11,60 [IC del 95%: 7,96; 16,91]) fue significativamente mayor que en sujetos A+T- (2,73 [IC del 95%: 1,65; 4,52]). - La OR para los sujetos con DCL A-T+ no fue significativa (1,47 [IC del 95 % 0,55; 3,92]). - La OR de los sujetos CS A+T+ fue significativamente mayor para la progresión (13,46 [IC del 95 % 3,69; 49,11]) que los sujetos A+T- (2,04 [IC del 95 % 0,70; 5,97]). - La metarregresión mostró que las OR para la exposición a A β disminuyeron con la edad en el DCL (beta = -0,04 [IC del 95 % -0,03 a -0,083]). - Los resultados no mostraron una diferencia significativa (p = 0,73) entre las mediciones PET (OR: 6,02) y las mediciones de A β 42 en LCR más rentables pero invasivas (OR: 5,11).	ALTA



**Comunidad
de Madrid**

Dirección General Asistencial
CONSEJERÍA DE SANIDAD