



TRABAJO FIN DE GRADO
FACULTAD DE ENFERMERÍA
CURSO 2023-24
CONVOCATORIA DE JUNIO

PROYECTO PARA LA REALIZACIÓN DE
UN CRIBADO OPORTUNISTA DE
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN LOS
CENTROS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE
SANTIAGO DE COMPOSTELA (CEASC)

Alumno: David Manzano Oreja

Tutor: Pablo Garrido Gil

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	
RESUMEN.....	
RESUMO.....	
ABSTRACT.....	
INTRODUCCIÓN.....	1
1. Enfermedad de Alzheimer.....	1
1.1 Definición y aspectos generales.....	1
1.2 Aspectos neuropatológicos.....	1
1.3 Aspectos clínicos.....	2
1.4 Etiopatogenia.....	3
1.5 Factores de riesgo.....	3
1.6 Aspectos terapéuticos.....	4
2. Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.....	4
2.1 Deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer.....	5
3. Cribado.....	5
3.1 Tipos de cribado.....	5
3.2 Pruebas de cribado.....	6
3.3 Etapas del cribado.....	6
3.4 Cribados y enfermedad de Alzheimer.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	7
HIPÓTESIS.....	8
OBJETIVOS.....	8
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
1. Revisión bibliográfica.....	9
2. Comparación entre los actuales biomarcadores sanguíneos de enfermedad de Alzheimer.....	11
3. Elaboración de un protocolo de cribado oportunista de enfermedad de Alzheimer en los pacientes con pérdidas de memoria.....	11
4. Realización y evaluación del cribado.....	11
CRONOGRAMA DE TAREAS.....	11
RESULTADOS.....	12
1. Selección de un biomarcador eficaz, reproducible y económico de enfermedad de Alzheimer tras comparar los actuales biomarcadores sanguíneos de dicha enfermedad...	12
2. Establecimiento de un protocolo de cribado de enfermedad de Alzheimer.....	16
3. Realización y evaluación del efecto del cribado sobre el diagnóstico.....	17
DISCUSIÓN.....	18
CONCLUSIONES.....	20
BIBLIOGRAFÍA.....	21
ANEXOS.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS

A β , → β amiloide

ABVD, → Actividades básicas de la vida diaria

AIVD, → Actividades instrumentales de la vida diaria

AP, → Atención Primaria

APP, → proteína precursora amiloidea (del término inglés amyloid precursor protein)

DSM-5, → Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (del término inglés ...)

EA, → Enfermedad de Alzheimer

GFAP, → Proteína ácida fibrilar glial (del término inglés Glial fibrillary acidic protein)

MMSE, → Mini mental state examination

NFL, → Neurofilamento ligero

NFT, → Ovillos neurofibrilares (del término inglés neurofibrillary tangles)

PET → Tomografía por emisión de positrones (del término inglés Positron Emission Tomography)

RESUMEN

Introducción. La enfermedad de Alzheimer es la principal causa de demencia. Se caracteriza por la acumulación de placas de β amiloide y ovillos neurofibrilares produciendo una degeneración neuronal en la corteza cerebral. Su diagnóstico se realiza por exclusión del resto de demencias, retrasándolo junto al tratamiento del paciente. El *Plan integral de EA y otras demencias* realizado por el ministerio de sanidad español plantea la idea realizar un cribado oportunista pero no está elaborado.

Objetivos. Elaborar, realizar y evaluar un plan de cribado oportunista de EA en pacientes que se presenten en consulta de atención primaria de Santiago de Compostela con una queja de memoria.

Material y métodos. Se realizó una revisión bibliográfica siguiendo la guía PRISMA para seleccionar una prueba de cribado sensible, específica y viable de EA. A continuación, se elaboró el plan de cribado siguiendo las directrices del documento marco del Ministerio de Sanidad y se proyectó un ensayo clínico para su evaluación.

Resultados

El análisis sanguíneo de p-tau181, p-tau 217, GFAP y NFL mediante la tecnología Simoa junto a un análisis genético de APOE e3 y e4, predice el desarrollo de EA

Esta prueba se incluirá en el protocolo de cribado elaborado y se aplicará a pacientes que acuden a AP en Santiago de Compostela con quejas de memoria.

Finalmente se evaluará mediante un ensayo clínico prospectivo de casos y controles

Conclusiones

La realización de un cribado oportunista es posible en los centros de atención primaria de Santiago de Compostela, siendo menos perjudicial y más simple que el método diagnóstico actual. Además, favorecerá el diagnóstico de casos en estadios iniciales con una mejor respuesta al tratamiento.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, cribado oportunista, diagnóstico, biomarcador, plasma, P-tau, GFAP, NFL.

RESUMO

Introdución. A enfermidade de Alzheimer é a principal causa de demencia. Caracterízase pola acumulación de placas de β amiloide e ovillos neurofibrilares, producindo unha dexeneración neuronal na cortiza cerebral. O seu diagnóstico realízase por exclusión do resto de demencias, retrasando así o tratamento do paciente. O Plan integral de EA e outras demencias realizado polo Ministerio de Sanidade español propón a idea de realizar un cribado oportunista, pero non está elaborado.

Obxectivos. Elaborar, realizar e avaliar un plan de cribado oportunista de EA en pacientes que se presenten en consulta de atención primaria de Santiago de Compostela cunha queixa de memoria.

Material e métodos. Realizouse unha revisión bibliográfica seguindo a guía PRISMA para seleccionar unha proba de cribado sensible, específica e viable de EA. A continuación, elaborouse o plan de cribado seguindo as directrices do documento marco do Ministerio de Sanidade e proxectouse un ensaio clínico para a súa avaliación.

Resultados.

A análise sanguínea de p-tau181, p-tau 217, GFAP e NFL mediante a tecnoloxía Simoa, xunto cunha análise xenética de APOE e3 e e4, predice o desenvolvemento de EA.

Esta proba incluírase no protocolo de cribado elaborado e aplicárase a pacientes que acudan a AP en Santiago de Compostela con queixas de memoria.

Finalmente, avaliarase mediante un ensaio clínico prospectivo de casos e controis.

Conclusiones.

A realización dun cribado oportunista é posible nos centros de atención primaria de Santiago de Compostela, sendo menos prexudicial e máis sinxelo que o método diagnóstico actual. Ademais, favorecerá o diagnóstico de casos en estadios iniciais cunha mellor resposta ao tratamento.

Palabras chave: Enfermidade de Alzheimer, cribado oportunista, diagnóstico, biomarcador, plasma, P-tau, GFAP, NFL.

ABSTRACT

Introduction. Alzheimer's disease is the leading cause of dementia. It is characterized by the accumulation of β -amyloid plaques and neurofibrillary tangles, causing neuronal degeneration in the cerebral cortex. Its diagnosis is made by excluding other dementias, delaying patient treatment. The comprehensive plan for AD and other dementias developed by the Spanish Ministry of Health proposes the idea of opportunistic screening, but it has not been elaborated.

Objectives. To design, implement, and evaluate an opportunistic screening plan for AD in patients presenting with memory complaints at primary care consultations in Santiago de Compostela.

Materials and Methods. A bibliographic review was conducted following the PRISMA guidelines to select a sensitive, specific, and viable screening test for AD. Subsequently, the screening plan was developed following the guidelines of the framework document from the Ministry of Health, and a clinical trial was projected for its evaluation.

Results.

Blood analysis of p-tau181, p-tau 217, GFAP, and NFL using Simoa technology, along with genetic analysis of APOE e3 and e4, predicts the development of AD.

This test will be included in the developed screening protocol and applied to patients who visit primary care in Santiago de Compostela with memory complaints.

Finally, it will be evaluated through a prospective case-control clinical trial.

Conclusions.

The implementation of opportunistic screening is feasible in the primary care centers of Santiago de Compostela, being less harmful and simpler than the current diagnostic method. Additionally, it will facilitate the diagnosis of cases in the early stages with a better response to treatment.

Keywords: Alzheimer's disease, opportunistic screening, diagnosis, biomarker, plasma, P-tau, GFAP, NFL.

INTRODUCCIÓN

1. Enfermedad de Alzheimer

1.1 Definición y aspectos generales

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el trastorno neurodegenerativo progresivo más frecuente del siglo XXI y constituye la principal causa de demencia/trastorno neurocognitivo (supone el 60-90% del total de demencias) [1]. Se caracteriza por la pérdida de funciones cognitivas llegando a afectar gravemente a las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) [2].

La prevalencia de la EA a nivel mundial depende de la edad y de la zona geográfica. Es más frecuente en países desarrollados, donde afecta a entre un 5-10% de las personas mayores de 60 años, y a entre un 25-30% de los mayores de 80 años [3]. Teniendo en cuenta el aumento de la esperanza de vida, se estima que entre 2001 y 2040 el número de casos se duplique [4,5], con el consiguiente aumento en los costes sanitarios [4,6].

En España, actualmente, están diagnosticadas de EA unas 700.000 personas. No obstante, se estima que esta cifra supone tan solo el 60% de los casos totales, debido a un infra diagnóstico de la misma. La prevalencia de la EA en España varía desde un 1,07% (entre los 65-69 años) hasta un 12,1% (entre los 80-84 años). Estos datos alcanzan incluso el 39,2% entre los mayores de 90 años [7]

1.2 Aspectos neuropatológicos

Las características neuropatológicas de la EA son la **acumulación de** agregados extracelulares de **placas de β amiloide ($A\beta$)** y de agregados intracelulares de proteína tau y microtúbulos hiperfosforilados, denominados **ovillos neurofibrilares (NFT)**. Las placas de $A\beta$ y los NFT se localizan inicialmente en la corteza cerebral. A lo largo de la progresión de la enfermedad estas acumulaciones anómalas afectan a otras regiones cerebrales como el hipocampo, la amígdala y los ganglios basales. En el punto más crítico de la enfermedad las placas de $A\beta$ y los ovillos se localizan, además, en el tronco encefálico y la corteza cerebelosa.

El depósito de proteínas anómalas va acompañado de la degeneración de las neuronas colinérgicas encefálicas, que son las encargadas de funciones como la memoria, la atención o

el aprendizaje. Otras alteraciones neuropatológicas observadas en estas regiones incluyen la pérdida sináptica, y la activación inflamatoria microglial [1,4,8]

1.3 Aspectos clínicos

1.3.1 Sintomatología

Los síntomas y su gravedad evolucionan a lo largo de la progresión de la EA, distinguiéndose tres etapas, con una duración variable según el paciente [5,9]:

- **Etapa inicial:** se caracteriza por una mayor pérdida de memoria en comparación al resto de personas de su edad. Además, los pacientes presentan ligeros cambios de comportamiento (p.ej. arrebatos de ira), un leve deterioro cognitivo y afectación de las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) (p.ej. manejo del dinero o la medicación).
- **Etapa moderada:** se agravan los síntomas de su etapa inicial y aparecen cambios del comportamiento graves como deambulación o inquietud y afectación de la función cognitiva, sobre todo el lenguaje y el procesamiento sensorial. El paciente es incapaz de realizar las ABVD (p.ej. vestirse o comer sin ayuda).
- **Etapa avanzada:** se caracteriza por la aparición de síntomas neuro psiquiátricos como ansiedad y depresión. La función cognitiva está totalmente deteriorada perdiendo la capacidad de comunicarse e incluso reconocerse a sí mismo. Por último, se ve afectada la función motora del paciente, con desaceleraciones motoras, rigidez e incontinencias urinarias y fecales.

1.3.2 Clasificación clínica

La EA se puede clasificar según la presentación de sus síntomas y según su inicio. **De acuerdo con la presentación de los síntomas** se habla de: (i) **EA típica o amnésica**, consiste en la alteración de la memoria y el aprendizaje, asociado con otros trastornos cognitivos como disfunción ejecutiva o trastorno en el lenguaje; (ii) **EA no amnésica**, comprende un deterioro de la función visuoespacial o una afasia logopénica [2]; (iii) **EA mixta**, pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de EA y presentan trastornos asociados a otras enfermedades [2,3,4]. **De acuerdo** si el **inicio** de la EA ocurre antes o después de los 65 años se clasifica en: (i) **EA de inicio temprano** o (ii) **EA de inicio tardío** (la más común), respectivamente [5]

1.4 Etiopatogenia

1.4.1 Etiología

La etiología de la EA se puede dividir en genética (asociada con mutaciones en genes individuales) e idiopática (sin causa conocida). La EA genética supone el 5% de los casos de EA y están asociadas a mutaciones en tres genes principales (proteína precursora amiloidea o APP, y presenilina 1 y presenilina 2, enzimas responsables de la degradación del APP) El resto de los casos son de origen idiopático, donde influyen distintos factores de riesgo tanto genéticos como no genéticos. Los factores de riesgo genético suponen el 60% de los casos idiopáticos e incluyen la expresión de alelos concretos del gen de APOE4. [1,4,8]. Recientemente, se ha relacionado la inflamación periférica con la EA [1,8].

1.4.2 Mecanismos patogénicos

Se han propuesto diferentes mecanismos patogénicos implicados en el daño neuronal y que podrían actuar de manera simultánea, como la acumulación de agregados proteicos anómalos, la excitotoxicidad, el estrés oxidativo, y la neuroinflamación [1,4,8].

1.5 Factores de riesgo

Existen distintos factores de riesgo que aumentan la probabilidad de padecer EA:

- (i) El principal factor de riesgo no genético es la edad, que ya se ha mencionado.
- (ii) Las mutaciones genéticas. Las que más influyen en la posible aparición de EA son las del gen APP, PSEN1, PSEN2 y APOE. La EA temprana está asociada a la mutación en los genes APP (con 30 posibles mutaciones asociadas al 15% de las EA temprana) PSEN1 (asociadas al 80% de EA tempranas) y PSEN2 (asociada al 15% de EA temprana) mientras que la tardía es causada por las mutaciones en el gen APOE sobre todo en el alelo $\epsilon 4$. [3,4,10].
- (iii) La obesidad, además de producir una leve inflamación periférica, también agrava la neuroinflamación llegando a aumentar la probabilidad de padecer EA hasta en un 35%. Asimismo el colesterol tiene una afinidad con el APP y $a\beta$ influyendo en la formación de placas de $a\beta$ [11].
- (iv) La diabetes tipo 2, provoca más riesgo de desarrollar EA ya que aumenta la acumulación de $a\beta$ y la deficiencia y/o resistencia de insulina induce la hiperfosforilación de tau. Esta enfermedad la presentan el 80% de los pacientes con EA [3,10,12].
- (v) La realización de ejercicio físico regular se le atribuye una reducción del 45% en la aparición de EA ya que el ejercicio aeróbico ayuda en las funciones ejecutiva y funciones de memoria, asimismo tiene efectos antiinflamatorios a nivel periférico y central [12,13].

(vi) La hipertensión es uno de los factores de riesgo que más se asocian con la EA. En edades tempranas afecta al rendimiento cognitivo, aumentando las probabilidades de padecer EA en un futuro. El engrosamiento de las paredes de las arterias endoteliales se vio en el 90% de los casos de EA [3,14].

1.6 Aspectos terapéuticos

Los tratamientos actuales frente a la EA, en su mayoría farmacológicos, son tratamientos sintomáticos pero no son curativos ni capaces de detener la progresión de la enfermedad [15]. Se clasifican en:

(i) **Inhibidores de la acetilcolinesterasa** (donepezilo, rivastigmina y galantamina), los cuales actúan sobre la neurotransmisión colinérgica mejorando la cognición. Se usan en la etapa inicial de la enfermedad.

(ii) **Antagonistas de N -metil d -aspartato** (memantina) que reduce la excitotoxicidad que se produce en la EA por los desequilibrios neuronales. Se usan en las etapas moderada y grave de la EA [14,16]

Los medicamentos para el tratamiento de la EA se administran vía oral o transdérmica dificultando su paso a través de la barrera hematoencefálica, necesitando una mayor dosis de éste, aumentando la posibilidad de padecer efectos secundarios [14,15,16].

2. Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

Según el manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM-5) para considerarse EA a nivel clínico, es necesario observar la presencia de un declive cognitivo moderado en comparación con el nivel basal. Este declive no puede ser consecuencia de otra enfermedad y tiene que ser evaluado por una prueba neurocognitiva validada [2]. Por ello, es necesario descartar el resto de las enfermedades y síndromes que puedan originar un deterioro cognitivo en el paciente antes de diagnosticar la EA.

Actualmente el diagnóstico se realiza mediante técnicas invasivas como la punción lumbar y el análisis del líquido cefalorraquídeo o con técnicas de alto coste como la tomografía por emisión de positrones (PET) de tau fosforilada (P-tau 181), la cual permite observar la acumulación de esta proteína [4].

Se estima que un 30-40% de los casos de EA no están aún diagnosticados. Este infradiagnóstico impide la instauración del tratamiento en fases tempranas de la enfermedad. Según el Plan integral de Alzheimer y otras demencia realizado por el Ministerio de Sanidad, sólo un 18% de los pacientes son diagnosticados en una etapa leve de la enfermedad, y

transcurren alrededor de 30 meses entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico [17]

2.1 Deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer

El deterioro cognitivo leve es una pérdida reciente y leve de memoria, superior a la que cabría esperar de un paciente por su edad y nivel de estudios. Según Carretero y cols. [14], se corresponde con un estado de transición desde una función cognitiva normal hacia un estado de demencia leve. Esta pérdida de memoria es un síntoma que, aunque inicialmente no interfiere excesivamente en la vida diaria del paciente, puede suponer un problema a medio-largo plazo.

El deterioro cognitivo leve está presente al inicio de todas las demencias (incluida la EA), junto a otros síntomas como la confusión y desorientación, dificultad en las AIVD, entre otras. Por ello, se tienen que descartar otras enfermedades que provoquen este declive cognitivo antes de diagnosticar EA. Esto hace que se retrase el diagnóstico agravando la situación del paciente en el momento del mismo [2,4,6,9,18].

3. Cribado

El cribado es una actividad de prevención secundaria realizada habitualmente en el campo médico para reducir la morbilidad o mortalidad asociada a enfermedades de forma prematura o para mejorar el pronóstico de éstas [19]. Consiste en una serie de pruebas que se realizan a un paciente asintomático o con sintomatología leve. Este proceso está englobado dentro de un plan de intervención. Un plan de intervención es el principal instrumento de la administración sanitaria para orientar recursos hacia objetivos de salud realizando seguimientos y pruebas para mejorar el pronóstico de los pacientes.

Dependiendo del resultado de las pruebas de cribado se realizará un seguimiento del paciente. Las pruebas se realizan en el área de especialización de la enfermedad correspondiente o en su defecto en Atención Primaria (AP). Estas acciones se realizan siguiendo los principios de ética básicos en la medicina, es decir, beneficencia, no eficiencia, justicia y autonomía [20].

3.1 Tipos de cribado

Los cribados se clasifican en (i) cribados dentro de programas organizados, y (ii) cribados oportunistas.

(i) Los ***cribados dentro de programas organizados*** (como el de cáncer de mama o colon) se realizan a toda la población diana de manera sistemática y protocolizada. Estos cribados

mejoran el pronóstico de los casos detectados y aportan tranquilidad al paciente en casos negativos. No obstante, tiene desventajas como un mayor tiempo de morbilidad en casos que no mejoran su pronóstico y riesgo de efectos adversos por el proceso de cribado.

(ii) Los *cribados oportunistas*: son un tipo de cribado que se realizan cuando el paciente acude a consulta por otro motivo médico. Son eficaces en enfermedades idiopáticas o en las cuales su sintomatología inicial se puede confundir con otras. Sus desventajas principales son la carga de trabajo al sistema de salud y la dificultad de monitorización o seguimiento del paciente. Un ejemplo sería el cribado de diabetes mellitus tipo 2, en el que, a partir de la visita a consulta en AP de un paciente de riesgo, se realiza la prueba de glucemia basal [19,20].

3.2 Pruebas de cribado

Según el *documento marco sobre cribado poblacional* [20] las pruebas que se tienen que realizar en un cribado tienen que ser: (i) simples de analizar e interpretar; (ii) seguras (es necesario conocer posibles efectos adversos y tener un plan que contemple medidas para minimizar riesgos); (iii) válidas (que midan realmente lo que queremos medir); (iv) fiables (alta sensibilidad y una curva de rendimiento diagnóstico); y (v) eficientes, minimizando costes.

Además, las pruebas de cribado deben constar de un índice de concordancia de kappa (índice para indicar la reproducibilidad intra o extra observador) similar o mayor a 0,6, desde -1 a 1 de puntuación. Además de esta prueba objetiva, se deberán añadir pruebas que se realizan en el propio diagnóstico ya que es necesaria una confirmación diagnóstica [20].

3.3 Etapas del cribado

Las etapas de un cribado poblacional se resumen en la **figura 1** y son:

1- Información a la población general, concienciando del problema de la enfermedad en la sociedad, que síntomas podemos detectar y qué hacer en el caso de sospecha de tener la enfermedad.

2- Identificación de la población diana de la enfermedad que se quiere cribar y su posterior invitación.

3- Realización de las pruebas establecidas en el protocolo.

4- Si el resultado es positivo, se derivará a atención especializada y se realizarán las pruebas de confirmación diagnóstica.

5-Si estas pruebas lo confirman, el paciente pasará a la fase de seguimiento e intervención. Si el resultado del cribado o de las pruebas de confirmación diagnóstica son negativas, se le dará al paciente la información pertinente y se realiza una gestión por una posible rellamada.

El cribado está reforzado por dos tipos de procesos en paralelo: un **proceso estratégico**, enfocado en la coordinación nacional y la actualización del cribado a las nuevas investigaciones, con un sistema de evaluación y calidad del cribado, y un **proceso de apoyo** centrado en la gestión logística y de personal junto a la economía del cribado.

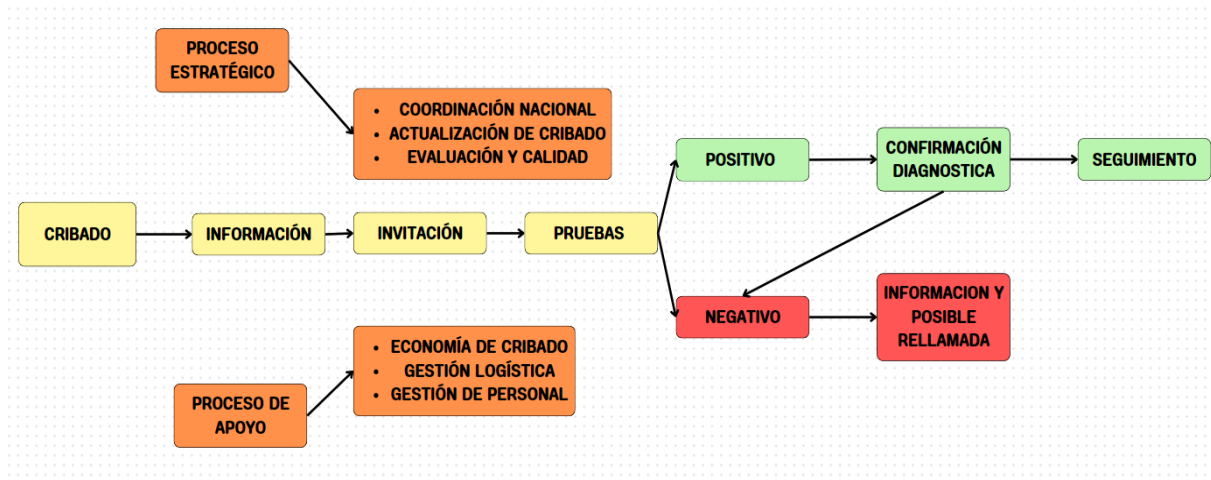


Figura 1. Esquema de un plan de cribado. Elaboración propia

3.4 Cribados y enfermedad de Alzheimer

El Ministerio de Sanidad del Gobierno de España creó en 2019 un Plan Integral sobre la EA y otras demencias [17]. Este Plan integral está orientado a las necesidades específicas que tienen este tipo de pacientes (corresponden al 11,9% de los años de vida ajustados por discapacidad o DAILY). En el plan se incorpora la posibilidad de *realizar un cribado oportunista en personas que manifiesten pérdidas de memoria en atención primaria (AP)*. No obstante, dicho cribado no ha sido elaborado por el momento, ni se ha realizado ninguna propuesta [17]. Esto podría deberse al hecho de que no se conozcan biomarcadores directamente relacionados con la aparición de la EA.

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el trastorno neurodegenerativo progresivo más frecuente del siglo XXI y la causa más común de demencia. Se caracteriza por la acumulación de placas de β amiloide y ovillos neurofibrilares produciendo una degeneración neuronal en la corteza cerebral. Esto conlleva la aparición de síntomas como pérdida de

memoria y déficits de funciones cognitivas cómo la toma de decisiones, control emocional o el habla. Sólo el 5% de los casos de EA ocurren como consecuencia de mutaciones en genes individuales como el gen de proteína precursora amiloidea (APP), o los genes de la presenilina 1 y 2 (responsables de la degradación de APP) y se habla de EA genética. En la mayoría de los casos (95%) se desconoce el origen y se habla de EA idiopática. Los principales factores de riesgo son la edad, la obesidad, la diabetes, y las variantes alélicas de distintos genes. En España hay diagnosticados 700.000 casos de EA, aunque esta cifra se estima que solo son el 60% de los casos reales por la dificultad en su diagnóstico. El diagnóstico de la EA se realiza por exclusión del resto de demencias, por lo cual lo retrasa junto al tratamiento del paciente. Debido a la naturaleza de las pruebas no se realizan cribados de esta enfermedad. Los cribados son actividades de prevención secundaria que realizadas a pacientes asintomáticos o con sintomatología leve para reducir su morbilidad, mortalidad o mejorar el pronóstico de la enfermedad

Recientemente, el ministerio de salud español ha creado un plan integral para poder reducir el impacto de la enfermedad y orientado a las necesidades específicas de este tipo de pacientes. No obstante, a pesar de incluirse, todavía no se ha elaborado ningún sistema de cribado oportunista a partir de pacientes con queja de memoria.

HIPÓTESIS

La realización de un cribado oportunista a personas que acuden a consulta de atención primaria con una queja de memoria reducirá el infradiagnóstico de la EA y favorecerá el diagnóstico de casos en estadios iniciales con una mejor respuesta al tratamiento.

OBJETIVOS

El presente trabajo se planteó en la modalidad de proyecto, incluida en la programación y guía para la realización del TFG.

Su objetivo general consistió en elaborar un plan de cribado oportunista de enfermedad de Alzheimer en pacientes que se presenten en consulta de atención primaria de Santiago de Compostela con una queja de memoria.

Los objetivos específicos del presente proyecto fueron:

1- Seleccionar un marcador sanguíneo eficaz, reproducible y económico de enfermedad de Alzheimer que pueda ser usado como prueba de cribado

2- Establecer un protocolo de cribado oportunista de enfermedad de Alzheimer en pacientes que se presenten en consulta de atención primaria de Santiago de Compostela con una queja de memoria

3- Realizar y evaluar el potencial efecto de dicho cribado sobre el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Revisión bibliográfica

1.1 Diseño

Para abordar el primer objetivo del presente proyecto se realizó una revisión bibliográfica sistemática siguiendo las directrices de la declaración PRISMA 2020 [21]. La búsqueda bibliográfica se realizó entre octubre de 2023 y marzo de 2024.

1.1.1 Criterios de inclusión

En esta revisión bibliográfica se incluyeron estudios con las siguientes características:

- Publicados en los últimos 5 años
- De acceso gratuito
- Redactados en castellano o inglés

1.1.2 Criterios de exclusión

Se descartaron aquellos artículos científicos que consistían en revisiones o artículos de divulgación. Así como, aquellos trabajos que no indican la n del experimento o que no incluían grupo control sano.

1.2 Sistemática de la búsqueda bibliográfica

1.2.1 Bases de datos/motores de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó principalmente con el motor de búsqueda de Pubmed accediendo a la base de datos de Medline. Asimismo, se amplió la búsqueda usando las bases de datos de Elsevier, Dialnet y Scopus (tabla 1)

Tabla 1. Artículos divididos por palabras claves y bases de datos

Base de datos	Documentos	Documentos seleccionados	Número de referencia
Pubmed	264	19	1,3,4,7,8,9,10,11,12,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27
Dialnet	34	1	15
Elsevier	20	3	6,14,30
Scopus	9	0	
Total	327	23	

1.2.2 Palabras clave

Se combinaron los siguientes términos: "Alzheimer" AND "screening". Además, se usaron los operadores booleanos AND y NOT, según fuera conveniente con las palabras claves "risk factor", "diagnosis", "gen", "treatment", "obesity", "biomarker", "plasma".

1.2.3 Fases de la búsqueda

A partir de las cuatro bases de datos se obtuvieron un total de 425 artículos. De éstos, se eliminaron 98 artículos por estar duplicados, obteniendo un total de 327 registros. No hubo citas excluidas por herramientas de automatización ni publicaciones buscadas para su recuperación. De los 327 registros, 56 abordaban otras enfermedades neurodegenerativas, 39 tenían acceso de pago, 116 se publicaron hace más de 5 años y 54 se alejaban de la línea de investigación. Además, se incluyeron 2 estudios de reciente publicación. De los estudios escogidos, se seleccionaron un total de 23 artículos (figura 2).

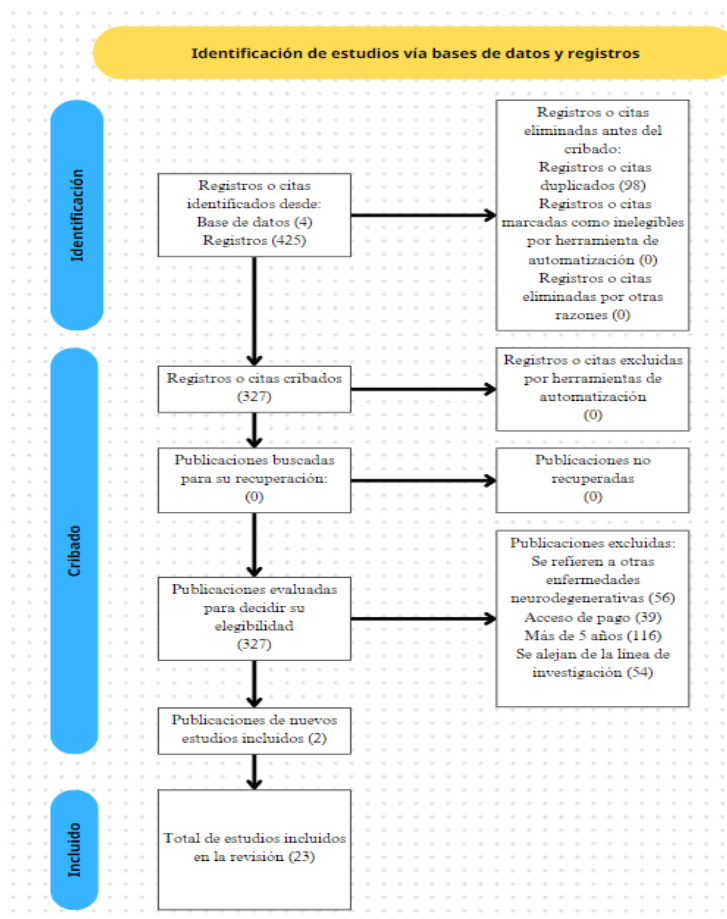


Figura 2. Diagrama de flujo según la guía PRISMA [17]

2. Comparación entre los actuales biomarcadores sanguíneos de enfermedad de Alzheimer

La comparación entre distintos biomarcadores sanguíneos se realizó en base a los valores de la curva ROC (curva que muestra los valores de rendimiento de un modelo de clasificación) y AUC (probabilidad de que el modelo clasifique de forma correcta pacientes positivos y negativos) obtenidos en la búsqueda bibliográfica

3. Elaboración de un protocolo de cribado oportunista de enfermedad de Alzheimer en los pacientes con pérdidas de memoria

Para establecer el protocolo y realizar el cribado se utilizó como referencia el documento marco sobre cribado poblacional [20]. De acuerdo con dicho documento se definieron la población diana, planificación del cribado, profesional sanitario que participa en el cribado, decisión informada y protección de datos, costes equilibrados y plan de evaluación y calidad. Asimismo, este protocolo deberá ser aceptado por el comité ético, por lo que se rellenaron los formularios de solicitud de informe para estudios con personas. Por último, se elaboró, a partir de documentos similares del SERGAS, un documento con el consentimiento informado (anexo 1).

4. Realización y evaluación del cribado

Para la realización y evaluación del cribado se realizará un estudio de casos y controles para analizar la precisión en el cribado y comparar los datos actuales de incidencia con los que se obtendrá a partir del estudio.

CRONOGRAMA DE TAREAS

En la **tabla 2** se representa el cronograma de tareas.

Objetivos	Tareas	Meses	Meses	Meses	Meses	Meses	Meses ...
		1-3	4-6	7-9	10-12	13-18	
1º Seleccionar biomarcador	1.1 Revisión bibliográfica	x	x				
	1.2 Comparación biomarcadores		x				
2º Establecer protocolo	2.1 Población diana			x			

	2.2 Requisitos de implantación		x	x			
	2.3 Personal sanitario y derivación			x			
	2.4 Gestión económica			x			
3º Realización y evaluación	3.1 Realizar cribado				x	x	x
	3.2 Evaluar cribado				x	x	x

RESULTADOS

Los dos primeros objetivos del presente proyecto fueron realizados durante el presente curso académico y sus resultados se exponen en este apartado. El tercer objetivo se abordará en una segunda etapa del proyecto, por lo cual en este apartado se indica el resultado esperado tal y como se indica en la guía de realización del TFG en la modalidad de proyecto.

1. Selección de un biomarcador eficaz, reproducible y económico de enfermedad de Alzheimer tras comparar los actuales biomarcadores sanguíneos de dicha enfermedad

El análisis de 6 artículos obtenidos en la presente revisión bibliográfica mostró que los principales biomarcadores sanguíneos de la EA estudiados hasta el momento consistieron en proteínas relacionadas con la neuropatología de la enfermedad: p-tau181, p-tau217, a β 42 y a β 40, neurofilamento ligero (NFL) o la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) detectadas utilizando un equipo Simoa. Además, se observó que un análisis genético de los alelos del gen APOE refuerza la efectividad de la prueba (Tabla 3). De entre todos ellos, **los biomarcadores más sensibles, específicos y fiables** fueron los biomarcadores proteicos: **p-tau181, p-tau 217, GFAP y NFL**, junto al análisis genético de APOE e3 y e4. Estos análisis se incluirán por tanto como prueba en el cribado oportunista .

El trabajo de Jiang et al [22] consistió en un estudio de cohortes que incluyó 180 pacientes de los cuales 106 eran pacientes de EA. Evaluaron los niveles de a β 42/40, los niveles de tau, P-tau181 y NfL extraídos del plasma a través del equipo Simoa (Quanterix Accelerator Lab y Kit P-tau Advantage V2). Los resultados mostraron que el P-tau 181 es el biomarcador sanguíneo más preciso para la EA y logra clasificar la enfermedad en sus distintas etapas. Estratificaron la muestra entre P-tau positivo y negativo según su nivel plasmático. Los pacientes con EA daban niveles más altos de P-tau181 dando una media de 4 pg/ml mientras

que los P-tau negativo daban una media de 2 pg/ml estableciendo el punto de corte para la prueba en 2.55 pg/ml. Además, el 80% del grupo grave de participantes con EA era P-tau positivo mientras que del grupo sin EA era solo el 20%. Aseguraron que esta prueba alcanza un valor AUC de 0.85 sobre 1 y es una solución potencial a la detección precoz y seguimiento a largo plazo de la enfermedad.

Tabla 3. Principales biomarcadores sanguíneos en EA

Referencia	Biomarcador	Equipo y técnica	Grupos experimentales	Resultados
22	β 42/40 P-tau181 NFL	Análisis con equipo Simoa (Quanterix) y el Kit P-tau Advantage V2	180 pacientes de los cuales 106 estaban diagnosticados de EA	P-tau 181 es el biomarcador más preciso diferenciando pacientes con el punto de corte de 2.55 pg/ml en plasma (AUC = 0.85)
23	P-tau 181, NFL $a\beta$ 42 , $a\beta$ 40 $a\beta$ 42/ $a\beta$ 40 GFAP	Análisis con analizador Simoa HD-1 (Quanterix)	309 participantes de los cuales 103 con demencia	Los mejores valores de predicción los tiene P-tau 181 (AUC=0.91 frente participantes sin deterioro y AUC 0.75 frente participantes con deterioro leve). GFAP y NFL tienen niveles muy superiores en sangre en comparación a los otros grupos
24	$a\beta$ 42 $a\beta$ 40 tau total P-tau181 P-tau 127 NFL	Análisis con equipo Simoa (Quanterix) y los kits multiplex Neuro 3-plex A y Nfl	413 participantes. 113 con autopsia del proyecto WHICAP	P-tau217 mayor diferencia en niveles entre grupos con una curva ROC=0.84
25	GFAP	Se analizó a partir de la diferencia de medias estandarizadas (DME) con el software de metaanálisis completo version 3	Revisión de 31 artículos	Los participantes de los estudios con $a\beta$ positivos tienen una mayor concentración en sangre de GFAP (DME= 1.41 de IC=95% de 0.822 a 1.475) y prueba con nivel AUC de 0.69 0.86
26	IL1 β IL-6, TNF α , IP-10 IL-17A GFAP Nfl	Análisis con el equipo ultrasensible Simoa HD1 (Quanterix)	Estudio de cohortes transversal con 99 pacientes	Los biomarcadores tróficos se encuentran con una mayor diferencia entre los grupos estudiados. En la GFAP los controles tienen un nivel -0.25 y los diagnosticados de 0. El Nfl los controles tienen un nivel de 0 y de los diagnosticados de 0.25
27	P-tau181, A β 40 A β 42 Nfl GFAP APOE	Análisis con equipo Simoa Human Neurology 4-Plex E (Quanterix)	1947 pacientes de los cuales 1439 estaban diagnosticados con EA	Hay biomarcadores que analizados juntos baja el rendimiento de las pruebas como A β 42 y P-tau181. Los biomarcadores estudiados junto al análisis genéticos con un valor de AUC=0.81

El trabajo de Simren et al. [23] consistió en un estudio de cohortes donde se comparó el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores plasmáticos a través de una punción venosa y

el posterior análisis en tubos de EDTA en analizadores Simoa HD-1 . En este estudio se analizó una población de 309 participantes de los cuales 103 eran pacientes con demencia por EA. Los niveles de $a\beta 42$ y $a\beta 42/a\beta 40$ no variaron mucho entre participantes sin deterioro, con deterioro cognitivo leve y EA.. En cambio, los niveles medios de NFL GFAP y P-tau 181 se distanciaron mucho entre grupos. En NFL los niveles de personas sin deterioro estaban en una media de 20 pg/ml, con deterioro en 25 pg/ml y con EA los 30 pg/ml llegando a los 60 pg/ml. Los niveles de GFAP sin deterioro se encontraron en 100 pg/ml, 110 pg/ml con deterioro y 150 pg/ml con EA, estos últimos alcanzaron los valores más altos registrados llegando a superar los 400 pg/ml. Los niveles de P-tau 181 en participantes sin deterioro se situaron alrededor de los 5 pg/ml, los participantes con deterioro tuvieron una media 15 pg/ml y los niveles medios en participantes con EA estuvieron en 20 pg/ml llegando en muchos casos a los 30 pg/ml. Se observó que en el modelo de la curva ROC, los valores de predicción más alto los da el biomarcador P-tau 181 donde dio un valor de 0.91 sobre 1 en comparación de personas sin deterioro y 0.75 frente a personas con deterioro cognitivo leve. Además, esta proteína aumentó con el tiempo en pacientes con EA diagnosticada y una mayor concentración de esta se relaciona con una pérdida de materia gris. Por último, se relacionó que el NFL es un biomarcador útil en enfermedades con lesiones neuroxonómicas como la EA aunque no sea exclusiva de está, sirviendo de biomarcador complementario. Por ello concluyeron que los biomarcadores óptimos para predecir la posible aparición de EA son P-tau 181 y/o NFL.

El trabajo de Brickman et al. [24] consistió en un estudio de cohortes con 300 participantes de los cuales el 42% tenían EA clínica y la autopsia de 113 individuos del proyecto WHICAP en el cual se analizaron, a partir del plasma, los siguientes biomarcadores: $a\beta 42$, $a\beta 40$, tau total, P-tau 181 y P-tau 127 y NFL con un equipo Simoa usando el kit multiplex Neuro 3-plex A y KIT Nfl. Los autores dividieron su muestra a través de una estadificación y la probabilidad de padecer EA, clasificándolas en cuatro categorías ; sin EA, con EA baja, EA intermedia y con cambio neuropatológico y EA alto. Los individuos del último grupo tenían concentraciones más altas de p-tau 181 y p-tau 217. El resto de biomarcadores tuvieron concentraciones similares con cambio neuropatológico más bajo. Los pacientes que fueron diagnosticados con EA tenían mayor diferencia en los niveles del biomarcador p-tau 217 (10 pg/ml sin EA, 15 pg/ml EA baja, 25 pg/ml EA intermedia y 50 pg/ml cambio neuropatológico), confirmados por una prueba PET, más que otros como $a\beta 42/a\beta 40$, logrando una curva de ROC de 0,84 cuyos valores se encuentran entre 0.5 y 1. .Por ello

concluyeron que P-tau 181 y P-tau 217 son biomarcadores con el potencial de aumentar la precisión diagnóstica

El trabajo de Young Kim et al [25] se realizó una revisión bibliográfica de 31 artículos en los cuales se analizó la relación directa entre GFAP y la EA teniendo una diferencia notoria entre los niveles de personas con la enfermedad y los niveles de casos controles. Se observó que este fenómeno se debe a la anormalidad de la barrera hematoencefálica en los pacientes con EA. A partir del metaanálisis, mostraron que los pacientes con EA tenían altos niveles de GFAP y con mucha diferencia con el grupo de control (la diferencia de medidas estándar con un valor de 1.149 de un intervalo de confianza de 95% = 0.822 a 1.475 a $p < 0,001$). Asimismo, compararon los participantes según su nivel de $A\beta$, demostrando que los participantes con mayor nivel de $A\beta$ tenían mayor nivel de GFAP (la diferencia de medidas estándar con un valor de 0.895 de un intervalo de confianza de 95% = 0.754 a 1.035 a $p < 0,001$). Por último analizaron la precisión de GFAP en sangre con participantes con PET positivo y PET negativo calculando el área bajo la curva (AUC) oscilando entre 0.69 a 0.86 validándolo como posible biomarcador para el diagnóstico. Por ello concluyeron que la GFAP puede usarse como biomarcador como una posible prueba diagnóstica frente la EA.

El trabajo de Elahi et al. [26] consistió en un estudio de cohortes transversal con 99 pacientes diagnosticados de EA de inicio temprano y tardío. Se analizó los siguientes biomarcadores a partir de muestras sanguíneas; IL 1 β , IL-6, TNF α , IP-10, IL-17A, GFAP, NfL, . Los autores en este trabajo realizaron las extracciones sanguíneas y su análisis en tubos EDTA en el equipos ultrasensible Simoa HD1 de Quanterix. Los resultados de los análisis se compararon los biomarcadores obtenidos en PET amiloides y concluyeron que: Los biomarcadores inflamatorios (IP-10, IL-10, IL-6, TNF α) a pesar de tener los niveles más altos en sangre no difirió entre los grupos estudiados por lo que no son buenos biomarcadores diagnósticos. La GFAP, en el grupo control, tiene un nivel de -0.25 mientras que en el grupo de EA temprana y tardía es 0 por lo que ayuda a la detección de inicio temprano. El NfL, el grupo control tuvieron un nivel de 0, la EA temprana 0.25 igual que la tardía encontrándose en mayor proporción en la EA de inicio temprano, afianzando la hipótesis de que la EA de inicio temprano es más agresiva que la de inicio tardío. En conclusión, los biomarcadores tróficos como la GFAP y NfL podrían ser biomarcadores confiables y útiles para el estudio de esta enfermedad.

Stevenson-Hoare *et al.* [27] realizaron un estudio de cohortes sobre una muestra total de 1947 individuos (1439 pacientes con EA y 508 controles sanos). Estos autores midieron en plasma los niveles de P-tau181, $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$, NfL y GFAP y además realizaron un análisis genético

del gen APOE ($\epsilon_2, \epsilon_3, \epsilon_4$) con los equipos Simoa Human Neurology 4-Plex E. Entre los distintos biomarcadores existieron correlaciones de aparición. La mayor correlación es entre si es de $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$, con un valor de 0.799 por la correlación de Pearson. Sin embargo, la menor es con $A\beta_{42}$ y P-tau181 con -0.154. Observaron que la combinación en el análisis de biomarcadores con baja correlación bajara el rendimiento. Si se combinasen todos los biomarcadores y el análisis genético se obtiene un valor AUC de 0.81, pero sin el análisis genético baja a $AUC = 0.75$.

2. Establecimiento de un protocolo de cribado de enfermedad de Alzheimer

2.1 Población diana

De acuerdo con el plan integral de Alzheimer y otras demencias [13], el presente cribado oportunista se realizará a pacientes que se presenten en las consultas de atención primaria de Santiago de Compostela con una queja de memoria.

2.2 Primera consulta

El paciente puede solicitar en AP una cita con su médico de cabecera o con su enfermera asociada, por cualquier motivo, por lo que la primera consulta la podrán realizar ambos profesionales. Se planteará al paciente la posibilidad de participar en un cribado de EA. Para ello, se le explicará en qué consiste, el trato de sus datos y la posibilidad de revocar su decisión. Se le citará para la realización de las pruebas de cribado.

2.3 Pruebas de cribado

2.3.1 Decisión informada y protección de datos

Antes de realizar la prueba de cribado se informará al paciente de: (i) el porqué de la prueba y las consecuencias de padecer EA, (ii) los posibles riesgos y resultados de la prueba, (iii) el uso de los datos obtenidos y su implicación médica y social, y (iv) el plan de seguimiento previsto. Además, se le entregará una hoja de consentimiento informado (ver anexo 1).

2.3.2 Pruebas

Consistirán en: (i) un cuestionario analizado los factores de riesgo principales que tienen relación con la EA (ver anexo 2) realizado por la enfermera o médico, (ii) una valoración objetiva con la escala de valoración de Mini Mental State Examination (MMSE) (ver anexo 3), y (iii) una extracción sanguínea ambos realizados por la enfermera [2,6,20]

El cuestionario será realizado o bien al paciente o bien a su cuidador/acompañante en la primera consulta. Incluirá preguntas sobre antecedentes familiares de enfermedades

neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, diabetes..., la medicación que toma por posibles efectos secundarios, alguna infección reciente por un posible síndrome confusional agudo, su estilo de vida, si es sedentario, fuma, bebe alcohol y su dieta. Se revisará su historia clínica para confirmar los datos brindados en la entrevista y añadir datos no mencionados. Además, se realizará un tallaje y se pesará al paciente para medir su índice de masa corporal.

La enfermera realizará la escala de valoración MMSE (anexo 3), la cual valora el estado cognitivo del paciente en distintas áreas como orientación, memoria, concentración y lenguaje. Esta escala está puntuada de 0-30 puntos. Si el paciente obtiene de 30 a 27 puntos se considera que está en la normalidad. Si el paciente obtiene 24 o menos de puntuación se reconsiderará la posibilidad de que tenga una sospecha patológica. Si saca de 12-24 será un deterioro y si saca menos de 12 se considerará una patología.

Por último, se realizará la extracción sanguínea a través de una palomilla de extracción. Se recogerán dos tubos EDTA, uno para el análisis genético y otro para el análisis proteico.

2.4 Análisis de biomarcadores en plasma

Los biomarcadores utilizados serán los seleccionados en el resultado 1 del presente trabajo: P-tau181, Nfl, GFAP, P-tau217. El análisis de dichos biomarcadores se realizará con un equipo Simoa disponible en el Hospital Clínico Universitario de Santiago.

2.5 Interpretación de los resultados y toma de decisiones

La prueba se considerará positiva cuando los valores de estos marcadores sobrepasen los siguientes valores: (i) P-tau181 ≥ 2.55 pg/ml (ii) Nfl ≥ 30 pg/ml (iii) GFAP ≥ 150 pg/ml (iv) P-tau217 ≥ 15 pg/ml. Esto indica la presencia de alguna enfermedad neurológica que aumenta los niveles de estas proteínas en sangre. La prueba genética será positiva cuando se confirme la presencia de la mutación en el gen APOE, específicamente el alelo e3 y e4.

Como indica la escala MMSE la valoración será positiva si el paciente puntúa con 24 puntos o menos ya que eso indica una sospecha patológica. Se derivará al especialista con resultado positivo, aunque la analítica sea negativa y el facultativo interprete la situación del paciente.

3. Realización y evaluación del efecto del cribado sobre el diagnóstico

3.1 Realización del cribado

Como el resto de los cribados, el servicio de salud de la comunidad se encargará de la coordinación de éste, en nuestro caso será el SERGAS.

El cribado será realizado por un equipo multidisciplinar que incluirá a personal médico y enfermero de AP en los centros de salud de la ciudad de Santiago de Compostela.

En Santiago de Compostela hay 5 centros de salud. El Centro de Saúde de Concepción Arenal con un personal de 31 enfermeras y 42 médicos, C.S de Conxo con 3 enfermeras y 3 médicos, C.S de Fontiñas con 12 enfermeras y 13 médicos, C.S de Vite con 6 enfermeras y 6 médicos y por último el C.S de Galeras con 2 enfermeras y 2 médicos. En total el personal de enfermería de AP en Santiago de Compostela asciende a 54 y los médicos ascienden a 66 [28].

En la primera cita el paciente será atendido por el médico o por la enfermera asociada donde se realizará la anamnesis. El resto de las pruebas de cribado serán realizadas por la enfermera. Las muestras se llevarán al complejo hospitalario para que el laboratorio de análisis clínico realice las medidas de los biomarcadores en plasma y el análisis genético.

3.2 Evaluación del potencial cribado

Para evaluar el efecto del cribado sobre la detección de nuevos casos de EA, se realizará un ensayo clínico de cohorte prospectivo a lo largo de 2 años. En este estudio se incluirán 200 pacientes con queja de memoria que se distribuirán en 2 grupos: pacientes incluidos en el cribado y pacientes que siguen un protocolo actual. Actualmente, a este tipo de pacientes solo se le realiza la escala de deterioro global o GDS y el médico de cabecera con su propio criterio lo deriva o no a atención especial. En estos grupos de pacientes se estudiará la incidencia de EA y el tiempo transcurrido desde la primera consulta hasta el diagnóstico de la EA. Además, se analizará el efecto de los potenciales factores de riesgo de EA sobre estas variables.

DISCUSIÓN

1. Viabilidad y costes

Los objetivos 1 y 2 fueron realizados por el autor del presente TFG.

El personal sanitario realizará los procedimientos de cribado como parte de su trabajo diario. Los únicos costes adicionales para el SERGAS serían los derivados del equipo de extracción (los cuales son de uso rutinario en los centros hospitalarios del área sanitaria) y el análisis en el laboratorio (tabla 4)

Tabla 4. Costes de material en la extracción sanguínea

Material (marca)	Precio pack	Precio por unidad	Precio por paciente
Tubos EDTA (DH)	27.14 €	0.27€	0.54€
Palomillas de extracción (Salunatur)	30.40€	1.27€	1.27€

Los costes se estimaron a partir de la información disponible de la Junta de Andalucía. El análisis de estas proteínas no está planteado en los costos de laboratorio, pero se plantea con costos de proteínas similares y genes que sí están planteados.

Las técnicas de rastreo de mutaciones de los genes que queremos para nuestro análisis por SSCP cuestan 728,06€ por paciente. La proteína fosfo-tau tiene un costo de 168,38€, la nucleotidasa una proteína que se encuentra en sangre cuesta 11,65€ que se haría dos veces por NFL y GFAP por lo que el coste total del cribado sería un aproximado de 921,12€ por paciente [29].

2 Análisis de biomarcadores

El uso de la tecnología SIMOA en estos estudios se debe a su alta sensibilidad frente a los cambios de concentración moleculares. También, gracias a esta tecnología se puede detectar las proteínas y moléculas mencionadas en este trabajo en sangre, acción que solo se podía realizar en líquido cefalorraquídeo antes de ésta.

El análisis genético es la prueba de mayor coste en este cribado. Se realizará para afianzar el resultado del análisis de los biomarcadores sanguíneos ya que aumenta el valor de AUC según los estudios y solo se tendría que realizar uno por paciente ya que el resultado genético no variará con el tiempo. Asimismo se podrá plantear su no realización para reducir los costes del cribado.

3. Protocolo de cribado

Como se ha mencionado, en el protocolo actual solo se realiza la escala GDS y se deriva a atención especializada dependiendo del criterio del médico de cabecera. Gracias a la realización de pruebas objetivas evitaremos la subjetividad en la derivación. Asimismo se ha decidido el uso del MMSE antes que el GDS por los resultados de la revisión bibliográfica, ya que esta escala se usa con mayor frecuencia fuera de España y los investigadores en estos estudios han sido capaces de distinguir pacientes en distintas etapas de EA a partir de los resultados de esta prueba.

4. Realización del cribado

El coste medio de la medicación de un paciente varía según la etapa de la enfermedad. Con un MMSE inferior a 11, concordando con EA avanzada sería de 1150.6€ mensuales

ascendiendo a los 13807.2€ anuales. Con un MMSE de 19-11 concordando con EA moderada es de 641.9€ mensuales, por lo que al año son 7368€. Si se detectase precozmente los costes de esta medicación bajarán a los 419.3€ alcanzando los 5031€ lo que supondría una diferencia 8775.6€ y 2328€ anuales respectivamente por paciente. Esta diferencia justifica los costes de las pruebas [30].

Si se detecta la EA de forma precoz, al paciente se le dará una mayor calidad de vida y se reducirán costes tanto al estado como al paciente al necesitar menos medicación y cuidados.

El cribado se evaluará anualmente analizando si existen mejores biomarcadores o mejores formas predictoras de la enfermedad y si son más económicas que la propuesta.

CONCLUSIONES

1. La medida de la concentración en sangre de P-tau181, P-tau 217, GFAP y NFL mediante la tecnología Simoa puede ser utilizada para predecir el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA) y discriminar entre estadios de evolución de la misma. Además, si estos análisis proteicos en sangre se combinan con el análisis genético de la presencia de los alelos e3 y e4 de APOE aumenta los niveles de detección precoz de EA.

2. Se ha determinado un protocolo para la realización del cribado oportunista. La población diana de este cribado serán los pacientes con quejas de pérdidas de memoria los cuales acudirán a una consulta médica o enfermera en su centro de AP. Se les plantea la posibilidad de la realización del cribado adjuntando un documento de consentimiento informado. Asimismo, se han planteado las pruebas que se realizarán en dicho cribado junto a los resultados.

3. La realización de un cribado oportunista es posible en los centros de atención primaria de Santiago de Compostela ya que cuenta con un total de 54 enfermeras y 66 médicos en el área sanitaria. La prueba planteada es menos perjudicial para el paciente en comparación con el método diagnóstico actual. Además, se realizaría con los materiales rutinarios de los hospitales del área sanitaria por lo que no supondría una formación adicional a los profesionales y el costo del cribado sería únicamente el análisis sanguíneo y genético.

Se espera que tras la evaluación del cribado mediante un ensayo clínico prospectivo de casos y controles, aumente el diagnóstico diferencial de enfermedad de Alzheimer en estadios iniciales de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2019 [Consultado 6 nov. 2023];14:5541–54. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IJN.S200490>
2. Kupfer, DJ, Regier, DA. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5®). 5a ed, Arlington: Asociación Americana de Psiquiatría, 2014. Trastornos neurocognitivos; p. 591- 645
3. A Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol* [Internet]. 2019 [Consultado 11 ene. 2024];57(2):87–105. Disponible en: <https://doi.org/10.5114/fn.2019.85929>
4. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* [Internet]. 2021 [Consultado 18 oct. 2023];397(10284):1577–90. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32205-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32205-4)
5. Enfermedad de Alzheimer [Internet]. National Institute on Aging. [Consultado 20 feb. 2024]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/espanol/enfermedad-alzheimer>
6. Allegri RF, Arizaga RL, Bavec CV, Colli LP, Demey I, Fernández MC, et al. Enfermedad de Alzheimer. Guía de práctica clínica. *Neurol Argent* [Internet]. 2011 [Consultado 11 ene. 2024];3(2):120–37. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1853-0028\(11\)70026-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1853-0028(11)70026-x)
7. Garre-Olmo J. Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias. *Rev Neurol*. 2018; [Consultado 19 oct. 2023];66(11):377–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.33588/rn.6611.2017519>
8. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2020 [Consultado 20 nov. 2023];18(11):1106–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2174/1570159x18666200528142429/>
9. Olczak A, Truszczyńska-Baszak A, Stępień A, Górecki K. Functional therapeutic strategies used in different stages of Alzheimer's disease-A systematic review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 [Consultado en 23 nov. 2023];19(18):11769. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph191811769>

10. Silva MVF, Loures C de MG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho M das G. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci* [Internet]. 2019 [Consultado 21 dic. 2023];26(1):33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12929-019-0524-y>
11. Kosyreva AM, Sentyabreva AV, Tsvetkov IS, Makarova OV. Alzheimer's disease and inflammaging. *Brain Sci* [Internet]. 2022 [Consultado 12 ene. 2024];12(9):1237. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci12091237>
12. Baranowski BJ, Marko DM, Fenech RK, Yang AJT, MacPherson REK. Healthy brain, healthy life: a review of diet and exercise interventions to promote brain health and reduce Alzheimer's disease risk. *Appl Physiol Nutr Metab* [Internet]. 2020 [Consultado 12 ene. 2024];45(10):1055–65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1139/apnm-2019-0910>
13. De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, Millan F, Salvador-Pascual A, García-Lucerga C, et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *J Sport Health Sci* [Internet]. 2020 [Consultado 12 feb. 2024];9(5):394–404. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jshs.2020.01.004>
14. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. *Molecules* [Internet]. 2020 [Consultado 11 ene. 2024];25(24):5789. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
15. Passeri E, Elkhoury K, Morsink M, Broersen K, Linder M, Tamayol A, et al. Alzheimer's disease: Treatment strategies and their limitations. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [Consultado 23 nov. 2023];23(22):13954. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms232213954>
16. Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clin Med* [Internet]. 2016 [Consultado 22 nov. 2023];16(3):247–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.16-3-247>
17. Ministerio de sanidad, consumo y bienestar social [Internet]. Madrid, 2019. Plan integral de alzheimer y otras demencias: (2019-2023) [Consultado 14 mar. 2024] Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf
18. Carretero M. Tratamiento del deterioro cognitivo leve. *Offarm* [Internet]. 2003 [Consultado 18 nov. 2023];22(9):160–2. Disponible en:

- <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-tratamiento-del-deterioro-cognitivo-leve-13053123>
19. Ascunce Elizaga N. Cribado: para qué y cómo. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2015 [Consultado 11 de mar. de 2024];38(1):5-7. Disponible en: <https://doi.org/10.23938/ASSN.0048>
 20. Ministerio de sanidad, consumo y bienestar social [Internet]. Madrid, 2018. Documento marco sobre cribado poblacional [Consultado 11 mar. 2024]. Disponible en: https://web.mscbs.gob.es/gl/areas/promocionPrevencion/cribado/documentosTecnicos/docs/Cribado_poblacional.pdf
 21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2021 [Consultado 20 mar. 2024];74(9):790–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
 22. Jiang Y, Zhou X, Ip FC, Chan P, Chen Y, Lai NCH, et al. Large-scale plasma proteomic profiling identifies a high-performance biomarker panel for Alzheimer’s disease screening and staging. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2022 [Consultado 20 feb. 2024];18(1):88–102. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/alz.12369>
 23. Simrén J, Leuzy A, Karikari TK, Hye A, Benedet AL, Lantero-Rodriguez J, et al. The diagnostic and prognostic capabilities of plasma biomarkers in Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2021 [Consultado 21 feb. 2024];17(7):1145–56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/alz.12283>
 24. Brickman AM, Manly JJ, Honig LS, Sanchez D, Reyes-Dumeyer D, Lantigua RA, et al. Plasma p-tau181, p-tau217, and other blood-based Alzheimer’s disease biomarkers in a multi-ethnic, community study. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2021 [Consultado 21 feb. 2024];17(8):1353–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/alz.12301>
 25. Kim KY, Shin KY, Chang K-A. GFAP as a potential biomarker for Alzheimer’s disease: A systematic review and meta-analysis. *Cells* [Internet]. 2023 [Consultado 11 feb. 2024];12(9):1309. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells12091309>
 26. Elahi FM, Casaletto KB, La Joie R, Walters SM, Harvey D, Wolf A, et al. Plasma biomarkers of astrocytic and neuronal dysfunction in early- and late-onset Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2020 [Consultado 11 feb. 2024];16(4):681–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2019.09.004>

27. Stevenson-Hoare J, Heslegrave A, Leonenko G, Fathalla D, Bellou E, Luckcuck L, et al. Plasma biomarkers and genetics in the diagnosis and prediction of Alzheimer's disease. *Brain* [Internet]. 2023 [Consultado 11 feb. 2024];146(2):690–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awac128>
28. Servicio Galego de Saúde [Internet]. Santiago de Compostela: Sergas; 2024. Centros de Salud - Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza (Hospitales, Centros de Salud, Casas del Mar y Consultorios);[Consultado 12 abr. 2024]. Disponible en: <https://xxisantiago.sergas.gal/Paxinas/web.aspx?tipo=paxtab&idLista=3&idContido=83&migtab=56%3b255%3b83&idTax=36&vota=1&idioma=es&asc=1&p=2>
29. Servicio Andaluz de Salud [Internet]. Sevilla: SAS; 2024. Precios públicos; 29/04/2019 [Consultado 12 abr. 2024]. Disponible en: <https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/profesionales/relacion-con-la-ciudadania/precios-publicos>
30. López-Pousa S, Garre-Olmo J, Turon-Estrada A, Hernández F, Expósito I, Lozano-Gallego M, et al. Análisis de los costes de la enfermedad de Alzheimer en función del deterioro cognitivo y funcional. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2004 [Consultado 20 mar. 2024]; 122(20):767–72. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7753\(04\)74381-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7753(04)74381-x)

ANEXOS

ANEXO 1 Consentimiento informado

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO CRIBADO DE ALZHEIMER

Nº Historia:

Sr/Sra.:

.....deaños de edad (NOMBRE Y DOS APELLIDOS)

Con domicilio eny

DNI Nº

MANIFIESTO

Que la enfermera/o.....me ha informado de la opción de efectuar el cribado de Enfermedad de Alzheimer, de acuerdo con el PROTOCOLO establecido en el CENTRO.....

Se me ha explicado y he comprendido que:

1. El riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer aumenta con la edad, produciendo pérdidas de memoria, cambios de comportamiento y desorientación. Con objeto de detectarlo, se le ha propuesto realizar el CEASC, un cribado de la enfermedad de alzheimer en Santiago de Compostela.

2. El Cribado consiste en una extracción sanguínea donde se analizan proteínas y genes que predisponen a padecer la Enfermedad de Alzheimer. Además de la realización de unas preguntas y un cuestionario. No es una prueba diagnóstica, por lo que dar positivo en esta prueba no implica padecer la Enfermedad de Alzheimer.

3. El Cribado de la Enfermedad de Alzheimer, como toda extracción sanguínea, puede conllevar sangrado excesivo, mareos, hematomas (acumulación de sangre bajo la piel), varias punciones por la dificultad del pinchazo y una posible infección. Además permito que los datos obtenidos sean analizados por personal sanitario.

4. El resultado de alto riesgo de Enfermedad de Alzheimer no significa qué padezca la enfermedad, sólo plantea la posibilidad a la opción de decidir realizar una prueba invasiva diagnóstica, en este caso una tomografía por emisión de positrones para confirmar la presencia de enfermedad.

5. Cedo los datos a investigaciones relacionadas en pos a mejorar el cribado realizado ya que es un cribado en fase experimental.

Así pues, confirmó que se me ha informado sobre los resultados y las limitaciones del cribado.

He comprendido y aceptado las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el especialista que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y **me ha aclarado** todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, **puedo revocar** el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy **satisfecho/a** con la información recibida y que **comprendo** el alcance y los resultados de la realización del cribado.

Y en tales condiciones

CONSIENTO

Que se me realice el análisis de sangre, el cuestionario y entrevista

En

.....
..... (LUGAR Y FECHA)

Fdo: EL/LA ENFERMERO/A

Fdo: EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (si procede)

REVOCACIÓNSR/SRA: DE..... A
..... AÑOS DE EDAD (NOMBRE y DOS APELLIDOS)
CON DOMICILIO EN..... y
DNI N°SR/SRA:
..... DE..... AÑOS DE EDAD (NOMBRE y DOS APELLIDOS)
CON DOMICILIO
EN..... y DNI
N°.....EN CALIDAD
DE.....
..... (REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO)
DEREVOCO el consentimiento prestado en fecha.....y no deseo realizar el
cribadoEn.....
..... (LUGAR Y FECHA)

Fdo: EL/LA ENFERMERO/A Fdo: EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (si procede)

DATOS PERSONALES

ANEXO 2. Cuestionario para anamnesis clínica

Nombre y apellidos:

ANEXO 3. MMSE

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)

NOMBRE:

FECHA:

ESTUDIOS/PROFESIÓN:

F. NACIMIENTO:

VARÓN / MUJER

OBSERVACIONES:

N.Hº:

EDAD:

¿En qué año estamos?	0 - 1	ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)	
¿En qué estación?	0 - 1		
¿En qué día (fecha)?	0 - 1		
¿En qué mes?	0 - 1		
¿En qué día de la semana?	0 - 1		
¿En qué hospital (o lugar) estamos?	0 - 1	ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)	
¿En qué piso (o planta, sala, servicio)?	0 - 1		
¿En qué pueblo (ciudad)?	0 - 1		
¿En qué provincia estamos?	0 - 1		
¿En qué país (o nación, autonomía)?	0 - 1		
Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón- Bandera-Árbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)		Nº de repeticiones necesarias FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)	
Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 0 0-1 0 0-1 0 0-1 0 0-1 0 0-1		ATENCIÓN-CÁLCULO (Máx.5)	
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)		RECUERDO diferido(Máx.3)	
- DENOMINACIÓN. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1. - REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1 - ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coje con mano 0-1 Dobla por mitad 0-1 Pone en suelo 0-1 - LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1 - ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1 - COPIA. Dibuje 2 pentágonos intersecados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1		LENGUAJE (Máx.9)	
Puntuaciones de referencia 27 ó más= normal 24 ó menos = sospecha patológica 12-24= deterioro 9-12 = demencia		Puntuación TOTAL: (Máx.30puntos)	