

Revisión panorámica sobre paneles diagnósticos de proteómica urinaria para el diagnóstico precoz del deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Productos Sanitarios (RedETS)

Salut/Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya



Generalitat
de Catalunya

Revisión panorámica sobre paneles diagnósticos de proteómica urinaria para el diagnóstico precoz del deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer / Iván Prieto Durán, Gerard Piñol Ripoll, Maria-Dolors Estrada Sabadell, Rosa Maria Vivanco-Hidalgo. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Ministerio de Sanidad. 2025. — 66 p; 24 cm. — (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes)

Palabras clave:

1. Paneles diagnósticos 2. Proteómica urinaria 3. Deterioro cognitivo leve 4. Enfermedad de Alzheimer

I. España. Ministerio de Sanidad II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya
III. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Para citar este informe:

Prieto Durán I, Piñol Ripoll G, Estrada Sabadell MD, Vivanco-Hidalgo RM. **Revisión panorámica sobre paneles diagnósticos de proteómica urinaria para el diagnóstico precoz del deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer**. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2025 (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

© Ministerio de Sanidad.

© Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Editan:

Ministerio de Sanidad.

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Corrección:

Maquetación: Lluís Ràfols Ribas

Diseño: Ministerio de Sanidad.

NIPO: 133-25-089-1

DOI: 10.62727/DSalut.AQUAS/13410

Revisión panorámica sobre paneles diagnósticos de proteómica urinaria para el diagnóstico precoz del deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Salut/ Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya



Información preliminar

Autoría

Iván Prieto Durán. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Gerard Piñol Ripoll. Unitat de Trastorns Cognitius, Grup Estudi Cognició i Conducta, Hospital Universitari Santa Maria Universitat de Lleida, IRBLleida, Lleida. Unitat d'Alzheimer i Altres Trastorns Cognitius, Hospital Clínic de Barcelona

Rosa Maria Vivanco-Hidalgo. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Maria-Dolors Estrada Sabadell. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut, Generalitat de Catalunya y Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Otros participantes

Roland Pastells-Peiró. Documentalista. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Coordinación

Rosa Maria Vivanco-Hidalgo. Dirección científica. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Maria-Dolors Estrada Sabadell. Supervisión metodológica. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut, Generalitat de Catalunya y Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Jessica Ruiz-Baena. Coordinación técnica. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Roland Pastells-Peiró. Coordinación administrativa. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Declaración de conflicto de intereses

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

Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé que va a tener impacto en la calidad de vida y en el sistema sanitario. Se contribuye así a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo. Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para su uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Para garantizar la claridad, precisión y coherencia en la redacción, así como para optimizar la eficiencia en la investigación, se emplearon herramientas basadas en inteligencia artificial, en particular ChatGPT 4o. Esta herramienta se utilizó tanto para revisar y optimizar el estilo del informe, asegurando un lenguaje claro y accesible sin comprometer el rigor académico, como para apoyar el proceso de investigación, facilitando la extracción de datos y proporcionando una evaluación complementaria a la realizada por los autores sobre posibles sesgos en los estudios analizados.

Este documento ha sido realizado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) 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 Sistema Nacional de Salud (SNS) de 5 de abril de 2024.

Índice

ÍNDICE	7
LISTA DE ABREVIATURAS	10
LISTA DE TABLAS	15
LISTA DE FIGURAS	16
I. DATOS GENERALES	17
I.1 Nombre de la tecnología	17
I.2 Compañía comercial o elaboradora del producto	17
I.3 Breve descripción de la tecnología evaluada	17
I.4 Población diana	18
I.5 Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología	18
I.6 Área de especialización/abordaje	20
I.7 Dirección web de documentos de referencia publicados	20
II. IMPORTANCIA SANITARIA DE LA CONDICIÓN CLÍNICA O LA POBLACIÓN A LA QUE SE APLICA	21
II.1 Incidencia y prevalencia	21
II.1.1 Incidencia	21
II.1.2 Prevalencia	21
II.2 Carga de la enfermedad	22
III. DESARROLLO Y USO DE LA TECNOLOGÍA	25
III.1 Grado de desarrollo y uso de la tecnología	25
III.2 Tipo y uso de la tecnología	25

III.3 Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología	25
III.4 Relación con tecnologías previas	26
III.5 Tecnología complementaria o alternativa en uso actual	26
III.6 Aportación de la nueva tecnología en relación con la tecnología en uso actual	27
III.7 Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones	28
IV. REQUERIMIENTOS PARA USAR LA TECNOLOGÍA	29
IV.1 Requerimientos de infraestructura y formación	29
IV.2 Coste y precio unitario	31
V. RESULTADOS DE LA APLICACIÓN DE LA TECNOLOGÍA	33
V.1 Eficacia/efectividad	37
V.1.1 Precisión diagnóstica	37
V.2 Seguridad	40
V.3 Resultados sobre aspectos económicos	40
V.4 Resultados sobre aspectos organizativos, éticos, sociales, legales, políticos y culturales	40
VI. IMPACTO DE LA TECNOLOGÍA	41
VI.1 Limitaciones de la revisión panorámica realizada	41
VI.2 Impacto en salud	43
VI.3 Impacto económico de la tecnología	43
VI.4 Impacto organizativo, ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología	44
VI.5 Impacto medioambiental de la tecnología	45
VII. DIFUSIÓN E INTRODUCCIÓN ESPERADA DE LA TECNOLOGÍA	47
VIII. INVESTIGACIÓN EN CURSO	49
VIII.1 Guías y directrices	50

IX. PUNTOS CLAVE	51
X. BIBLIOGRAFÍA	53
XI. ANEXOS	57
XI.1 Anexo 1. Estrategia de la búsqueda	57
XI.2 Anexo 2. Tabla población, concepto y contexto	60
XI.3 Anexo 3. Diagrama de flujo de la selección de estudios incluidos	62
XI.4 Anexo 4. Referencias excluidas tras lectura a texto completo y motivo de exclusión	63

Lista de abreviaturas

2D-DIGE	Electroforesis en gel diferencial bidimensional
2D-PAGE	Electroforesis en gel bidimensional
ABCA7	<i>ATP-binding cassette sub-family A member 7</i>
ACE	Enzima convertidora de angiotensina
ADAMTSL4	ADAMTS like 4
ADI	<i>Alzheimer's Disease International</i>
AGRN	Agrina
AKR1B1	Aldosa reductasa
ANXA1	<i>Anexina A1</i>
ANXA4	Anexina A4
APOC3	Apolipoproteína C3
APOE	Apolipoproteína E
APRIL/TNFSF1	Ligando inducible por proliferación / Miembro 1 de la superfamilia del TNF
AUC	<i>Area under the curve</i>
A β	Depósito extracelular de beta amiloide
BID	<i>BH3 interacting domain death agonist</i>
C8A	<i>Componente 8 del complemento subunidad alfa</i>
C9	Componente 9 del complemento
CBR1	Carbonil reductasa 1
CD93	Molécula de adhesión celular
CDH16	Cadherina 16
CEAFA	Confederación Española de Asociaciones de Familiares de Personas con Alzheimer
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CP	Ceruloplasmina
CPVL	<i>Carboxipeptidasa vitelina-like</i>
CTSC	Catepsina C
CTSH	Catepsina H
CTSL	Catepsina L
DCL	Deterioro cognitivo leve
DCLa	Deterioro cognitivo leve amnésico

DCLna	Deterioro cognitivo leve no amnésico
DDC	L-aminoácido aromático descarboxilasa
EA	Enfermedad de Alzheimer
ECA	Ensayos controlados aleatorizados
EE. UU.	Estados Unidos
EHD4	<i>Eps15 homology domain-containing protein 4</i>
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
EV	Vesículas extracelulares
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FENIN	Federación Española de Empresas de Tecnología Sanitaria
FLOT2	Flotilina-2
GNL1	GTPase nucleolar 1
GNS	Glucosamina (N-acetil)-6-sulfatasa
gp130/sIL-6R β	Subunidad beta soluble del receptor de IL-6
GPRC5B	Receptor acoplado a proteínas G clase C grupo 5 miembro B
GSN	Gelsolina
GSTA1	Glutación S-transferasa A1
GSTA3	Glutación S-transferasa A3
HP	Haptoglobina
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficiencia
HSP90AB1	Proteína de choque térmico 90 alfa familia B miembro 1
IA	Inteligencia artificial
IA-ML	Inteligencia artificial basada en aprendizaje automático (machine learning)
ICAT	Etiquetas de afinidad con isótopos
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IFN- γ	Interferón gamma
IFN- α 2	Interferón alfa-2
IGFBP3	Proteína de unión a IGF-3
IGFBP7	Proteína de unión a IGF-7
IGKV4-1	Cadena ligera de inmunoglobulina kappa variable 4-1
IL-12(p40)	Subunidad p40 de la interleucina-12
IL-12(p70)	Forma bioactiva de la interleucina-12
IL-19	Interleucina-19
IL-29/FN- λ 1	Interleucina-29 / Interferón lambda 1

IL-34	Interleucina-34
IMS	Espectrometría de masas por imagen
INAHTA	Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
INE	Instituto Nacional de Estadística
ITGAX	Integrina alfa-X
IWG	<i>International Working Group</i>
knn	<i>K-nearest neighbor</i>
LC-MS/MS	Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MA	Metaanálisis
MALDI-TOF-MS	Ionización por matriz-asistida con láser y tiempo de vuelo
MFAP4	Microfibrilar asociado a la fibrilina 4
MIEN1	<i>Modulator of Inflammation and Epithelial-Neuronal Transition 1</i>
MMP-2	Metaloproteinasa de matriz 2
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
MS	Espectrometría de masas
MS/MS	Espectrometría de masas en tándem
NA	No aplica
NARS	<i>Asparagine-tRNA ligase</i>
NfL	Proteína de cadena ligera de neurofilamentos
NFT	Ovillos neurofibrilares
NIA-AA	<i>National Institute of Aging y la Alzheimers Association</i>
NINCDS-ADR-DA	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
NINDS-AIREN	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association International pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences</i>
NR	No reportado
OLR1	Receptor tipo lectina tipo C oxLDL
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORM1	Orosomucoide 1 (α 1-ácido glicoproteína)
ORM2	Orosomucoide 2
PBA	Ensayo de codificación de proximidad
PCC	Población, concepto y contexto
PECAM1	Molécula de adhesión de células endoteliales plaquetarias 1
PET	Tomografía por emisión de positrones
PIB	Producto interior bruto

PLAU	Activador del plasminógeno tipo uroquinasa
PLCD	<i>Phosphoinositide phospholipase C</i>
PLD3	Fosfolipasa D3
PLOD3	Lisil hidroxilasa 3
PODXL	Podocalixina
PRG4	Proteína lubricina
PROCR	Receptor de la proteína C endotelial
PROZ	Proteína Z
p-tau	Proteína tau fosforilada
REG1B	<i>Regenerating family member 1 beta</i>
RM	Resonancia magnética
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RPS3	Proteína ribosomal S3
RS	Revisión sistemática
S100A6	Proteína S100A6
sCD30/TNFR-SF8	CD30 soluble
SDCBP	<i>Syndecan binding protein</i>
SDF4	<i>Stromal Cell-Derived Factor 4</i>
SDS-PAGE	<i>Sodium Dodecyl Sulfate - Polyacrylamide Gel Electrophoresis</i>
SEN	Sociedad Española de Neurología
SERPINA3	Serpina A3 (α 1-antiquimiotripsina)
SERPINA4	Serpina A4
SLC44A4	Transportador de colina 4
SNS	Sistema Nacional de Salud
SORD	Sorbitol deshidrogenasa
SPP1	Osteopontina
SRC	Proto-oncogén tirosina-proteína quinasa Src
SUCLG2	Succinil-CoA ligasa subunidad beta
SVM	<i>Support Vector Machines</i>
TC	Tomografía computarizada
TCP1	Chaperonina que contiene TCP1, subunidad alfa
THY1/CD90	Antígeno CD90
TMED7	<i>Transmembrane P24 Trafficking Protein 7</i>
TNFB	Factor de necrosis tumoral beta
TNyE	Tecnología nueva y emergente

TSG101/ STP22/VPS23	Tumor susceptibility gene 101 protein
t-tau	Tau total
TUBB	Tubulina beta
UHPLC	Cromatografía líquida de ultra alta eficiencia
VCAM1	Molécula de adhesión celular vascular 1

Lista de tablas

Tabla 1 Técnicas de análisis proteómico utilizadas en el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas, su mecanismo de acción y principales ventajas	29
Tabla 2 Características principales de los estudios incluidos	35
Tabla 3 Resumen de los resultados de las publicaciones incluidas en la revisión panorámica	38
Tabla 4 Características de los estudios en curso identificados	49
Tabla A 1 Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos OVID (Medline / PubMed).	57
Tabla A 2 Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos EMBASE.	58
Tabla A 3 Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos Cochrane Library.	58
Tabla A 4 Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos Web of Science.	59
Tabla A 5 Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos Epistemonikos.	59
Tabla A 6 Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos International HTA Database.	60
Tabla A 7 Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos BRISA	60
Tabla A 8 Criterios de inclusión y exclusión según formato PCC	60
Tabla A 9 Listado de las publicaciones obtenidas en la búsqueda bibliográfica sistemática excluidas de la evaluación tras su lectura a texto completo, junto con el motivo de su exclusión.	63

Lista de figuras

Figura A 1 Diagrama de flujo PRISMA con la selección de las referencias recuperadas en la búsqueda bibliográfica sistemática realizada.

62

I. Datos generales

I.1 Nombre de la tecnología

Paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria para el diagnóstico precoz del deterioro cognitivo leve (DCL) y de la enfermedad de Alzheimer (EA).

Dado que no se dan las condiciones para evaluar la tecnología de paneles diagnósticos, según lo dispuesto en la ficha breve número 15 del segundo semestre de 2023 (no se puede considerar como un dispositivo o producto sanitario que esté comercializado o en fases de comercialización), en lugar de analizarla específicamente, la presente ficha de evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes (TNyE) se centrará en el grupo de tecnologías al que pertenece. En este contexto, el tipo de síntesis para la evaluación será una revisión panorámica, ya que este método es el más adecuado cuando se busca obtener una visión general de un campo de estudio, especialmente cuando este es complejo o no ha sido revisado exhaustivamente.

I.2 Compañía comercial o elaboradora del producto

Los paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria para el diagnóstico precoz del DCL y la EA están en una fase temprana de investigación, por lo que aún no han sido desarrollados ni comercializados por ninguna empresa.

I.3 Breve descripción de la tecnología evaluada

Los paneles diagnósticos son herramientas analíticas diseñadas para detectar enfermedades a través de la medición simultánea de múltiples biomarcadores en una sola prueba o test.

Los paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria representan una innovación en el campo del diagnóstico, ya que permiten identificar enfermedades mediante el análisis de las proteínas presentes en la orina. Estos paneles se basan en técnicas avanzadas de espectrometría de masas (MS, por sus siglas en inglés) y en herramientas de análisis que pueden incorporar algoritmos de inteligencia artificial (IA) para detectar patrones proteicos asociados a patologías específicas.

En el caso del DCL y la EA, la proteómica urinaria permite identificar proteínas vinculadas a procesos clave de la enfermedad, como la neuroinflamación, el metabolismo lipídico y el daño neuronal. A través del análisis simultáneo de múltiples biomarcadores, estos paneles diagnósticos pueden mejorar la precisión del diagnóstico, facilitar la detección temprana y aportar información relevante para el seguimiento de la progresión de la enfermedad o la respuesta a los tratamientos.

El desarrollo de estos paneles podría suponer un avance significativo en la detección precoz y el manejo del DCL y la EA, ofreciendo una alternativa accesible, no invasiva y potencialmente más eficiente que los métodos diagnósticos tradicionales.

I.4 Población diana

Mujeres y hombres mayores de 18 años con sospecha de DCL o EA.

I.5 Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la demencia es un término genérico que engloba diversas enfermedades, entre las más conocidas la EA, la demencia por cuerpos de Lewy, la demencia frontotemporal, la demencia vascular y la demencia mixta (1, 2). La mayoría de los tipos de demencia son progresivos y afectan la memoria, otras capacidades cognitivas y el comportamiento, interfiriendo notablemente en la capacidad de la persona para realizar sus actividades cotidianas (1).

La EA es la forma más común de demencia (1). Clínicamente, se manifiesta con un deterioro cognitivo progresivo, mientras que a nivel histopatológico se caracteriza por la presencia de placas de amiloide y ovillos neurofibrilares (NFT, por sus siglas en inglés), resultado del depósito extracelular de beta amiloide ($A\beta$) y la agregación intracelular de proteína tau hiperfosforilada (p-tau) en el lóbulo temporal medial y la neocorteza (3).

En su forma típica, la EA se inicia con un trastorno de la memoria episódica, debido a la alteración temprana de los circuitos límbicos responsables de la memoria. A medida que la enfermedad avanza, la dependencia para realizar actividades básicas de la vida diaria aumenta progresivamente, provocando una pérdida de la autonomía y capacidad de toma de decisiones. En fases avanzadas, puede aparecer afasia (dificultades en la comunicación), apraxia (incapacidad para ejecutar movimientos voluntarios), agnosia (dificultad para reconocer objetos o personas) y trastornos motores de la marcha (3, 4).

Desde una perspectiva clínica, y según las guías diagnósticas y

terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología (SEN) (5), la EA se clasifica en dos fases principales. La primera es la fase preclínica, que puede extenderse durante más de una década y en la que, por definición, no se detectan alteraciones cognitivas. La segunda es la fase sintomática, en la que los síntomas cognitivos y conductuales comienzan a manifestarse. Dentro de esta fase, se distinguen distintos grados de afectación (5):

- Fase inicial, caracterizada por síntomas leves, en la que el paciente sigue siendo completamente funcional. Esta incluye el deterioro cognitivo subjetivo y el deterioro cognitivo sutil;
- Fase de DCL, el deterioro cognitivo es evidente, aunque la funcionalidad del paciente aún se mantiene;
- Fase de demencia, en la que el paciente experimenta una pérdida progresiva de autonomía, afectando significativamente su capacidad para llevar a cabo actividades diarias.

Aunque el DCL no es necesariamente progresivo ni constituye siempre el estadio más temprano de la EA, se ha estudiado con mayor frecuencia en este contexto y suele considerarse la manifestación clínica inicial de su fisiopatología (6). El DCL es un síndrome heterogéneo que se clasifica en dos subtipos clínicos principales (6):

- DCL amnésico (DCLa): caracterizado por alteraciones en la memoria, se considera una forma prodrómica de la EA.
- DCL no amnésico (DCLna): no afecta predominantemente a la memoria y tiene mayor probabilidad de evolucionar hacia otros tipos de demencia distintos a la EA.

En cuanto a la etiología de la EA, aproximadamente el 95 % de los casos diagnosticados corresponden a formas esporádicas, en las que el depósito de amiloide se considera el primer evento fisiopatológico de la enfermedad. Las causas que pueden favorecer la aparición de estos depósitos y la progresión de la enfermedad aún no se han determinado. Entre otros factores de riesgo destacan la edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular o antecedentes de traumatismos craneoencefálicos. El gen de la apolipoproteína E (APOE) es el principal factor de riesgo genético asociado a (7, 8) un 40 % de los casos de la enfermedad. Entre el 1-5 % de los casos corresponde a formas genéticamente determinadas de la enfermedad (9, 10).

El diagnóstico preciso del DCL y la EA es complejo, especialmente en la etapa preclínica, cuando los pacientes aún no presentan síntomas (11, 12). Actualmente, los profesionales sanitarios evalúan los cambios en la memoria, la personalidad y el deterioro cognitivo, además de revisar el historial

médico y familiar para descartar otras patologías.

Para el diagnóstico de la EA, se complementan estas evaluaciones con pruebas de laboratorio dirigidas al análisis de biomarcadores en fluidos corporales, así como estudios de imagen, como la resonancia magnética (RM), la tomografía computarizada (TC) y la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés), utilizadas para detectar la presencia de placas A β y NFT (13).

Actualmente, no existen tratamientos curativos para la EA ni para el DCL. Los fármacos disponibles hasta ahora, como los inhibidores de la acetilcolinesterasa (donezepilo, galantamina y rivastigmina) y el antagonista de los receptores glutaminérgicos (memantina), se utilizan para retrasar el deterioro cognitivo. En los últimos años, diversos ensayos clínicos han evaluado tratamientos potencialmente modificadores de la enfermedad, dirigidos a corregir sus principales mecanismos patogénicos, como la acumulación de depósitos de beta amiloide y tau en el cerebro o los procesos inflamatorios asociados a la neurodegeneración.

En Estados Unidos (EE. UU.), la agencia reguladora FDA (de sus siglas en inglés, *Food and Drug Administration*) y en muchos otros países ya se han aprobado varios fármacos modificadores del curso de la enfermedad (14). Sin embargo, en Europa, el principio activo Lecanemab (Leqembi®) ha obtenido el dictamen favorable por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, de sus siglas en inglés *European Medicines Agency*) en 2024, y recientemente, la Comisión Europea ha autorizado su comercialización para el tratamiento del DCL y la EA (15).

I.6 Área de especialización/abordaje

La posible implementación de los paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria para el diagnóstico precoz de DCL y la EA se considera para las unidades de demencia y de análisis clínicos.

I.7 Dirección web de documentos de referencia publicados

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica el día 17 de febrero de 2025 (documentalista, RP) en la base de datos electrónica de la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (INAHTA), que contiene actualmente casi 18.000 registros. Dicha búsqueda no ha aportado ningún informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) relacionado con paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria para el diagnóstico precoz del DCL y la EA.

II. Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que se aplica

II.1 Incidencia y prevalencia

II.1.1 Incidencia

Según datos de la OMS, estudios recientes sobre la incidencia de la EA estiman que cada año se registran aproximadamente 9,9 millones de nuevos casos en todo el mundo, lo que equivale a un nuevo diagnóstico cada 3 segundos. Gran parte del aumento se producirá en países de ingresos bajos y medios: en 2015, el 58 % de las personas con EA residían en estos países, y se estima que esta proporción aumentará al 63 % en 2030 y al 68 % en 2050 (1).

En el contexto europeo, un metaanálisis publicado en 2016 por investigadores españoles basado en datos de varios países (España, Países Bajos, Italia, Francia, Grecia, Reino Unido, Suecia y Dinamarca), estimó que la incidencia de la EA en Europa era de 11,08 casos por 1.000 personas/año. Desglosado por sexo, la incidencia fue de 7,02 por 1.000 personas/año en hombre y 13,25 por 1.000 personas/año en mujeres, con una tendencia creciente con la edad. En los países del sur de Europa, incluido España, la incidencia fue ligeramente menor, con 8,97 casos por 1.000 personas/año (16).

En cuanto al DCL, la falta de una definición concreta dificulta la obtención de datos epidemiológicos precisos. Su incidencia varía significativamente en función de los criterios diagnósticos utilizados en los estudios y de su interpretación (17). Según una revisión sistemática (RS) realizada en Alemania sobre la incidencia del DCL, los datos muestran que la incidencia del DCLa oscila entre 9,9 y 40,6 casos por 1.000 personas/año, mientras que la del DCLna varía entre 28 y 36,3 por 1.000 personas/año (18). Sin embargo, la amplia variabilidad de estos rangos resalta la necesidad de establecer criterios diagnósticos consensuados y operativos para una mejor definición del DCL (17).

II.1.2 Prevalencia

Según datos de la OMS, en 2015 la EA y otras demencias afectaban a aproximadamente 47 millones de personas en todo el mundo, lo que representa

alrededor del 5 % de la población mundial de edad avanzada. Se estima que esta cifra aumentará a 75 millones en 2030 y a 132 millones en 2050. Es decir, cada 20 años se duplicará el número de personas afectadas (19).

A nivel europeo, el metaanálisis de Niu et al 2016 (16) estimó una prevalencia global de la EA del 5,05 %. El estudio evidenció un aumento de la prevalencia con la edad, con los siguientes valores en distintos grupos etarios: 0,97 % entre 65-74 años, 7,66 % entre 75-84 años y 22,53 % en los de más de 85 años. Cuando los datos se agruparon en dos rangos de edad más amplios, la prevalencia fue del 2,18 % en menores de 79 años y del 14,04 % en mayores de 80 años (16).

En España, según el Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023) del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (19), la prevalencia de la EA varía en función de la edad, aumentando progresivamente con los años. Se estima en un 0,05 % en personas de 40 a 65 años; 1,07 % entre los 65 y 69 años; 3,4 % en el grupo de 70 a 74 años; 6,9 % entre los 75 y 79 años; 12,1 % en las personas de 80 a 84 años; 20,1 % en el rango de 85 a 89 años, y alcanza el 39,2 % en los mayores de 90 años.

Sobre la base de estos datos y con las cifras poblacionales del Instituto Nacional de Estadística (INE), se estima que en España más de 700.000 personas mayores de 40 años padecen EA. Se prevé que esta cifra siga aumentando debido a la mayor esperanza de vida y el envejecimiento de la población. Aunque la EA es más común en personas mayores, no es una consecuencia inevitable del envejecimiento. Aproximadamente el 9 % de los casos corresponden a demencia precoz, es decir, con inicio antes de los 65 años. Se estima que para el 2050 el número de afectados se duplicará, superando los dos millones de personas en España (19).

En el caso del DCL, la falta de una definición estandarizada dificulta la estimación precisa de su prevalencia. Los estudios sobre la prevalencia del DCL muestran resultados variables según la metodología utilizada. Un estudio poblacional transversal a gran escala en el Reino Unido estimó una prevalencia de entre el 2,5 % y 41 % (20). El estudio LEILA75+, un estudio de cohorte prospectivo en Alemania, reportó prevalencias entre 3 % y el 20 %, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados (21). Adicionalmente, un estudio descriptivo a nivel nacional realizado en Salamanca encontró una prevalencia de deterioro cognitivo no demencial del 14,7 % (22).

II.2 Carga de la enfermedad

La EA es una de las principales causas de mortalidad a nivel global. Según el informe *World Health Statistics* de 2024 de la OMS, la EA ocupa el séptimo lugar entre las principales causas de muerte en el mundo y el quinto entre los adultos mayores de 65 años (23). En España, según datos del INE de 2023, fue también la séptima causa de muerte, con un total de 13.219 defunciones registradas (24).

Las demencias, y en particular la EA, constituyen una de las principales causas de discapacidad y dependencia en la población adulta mayor. Su progresión genera limitaciones cada vez más severas, afectando gravemente la autonomía de las personas en las actividades básicas de la vida diaria. La EA es responsable del 11,9 % de los años vividos con discapacidad debido a enfermedades crónicas. Además del deterioro progresivo de la memoria y las funciones cognitivas, provoca alteraciones en la conducta y el estado emocional, interfiriendo significativamente en la vida cotidiana de quienes la padecen. En sus fases avanzadas, la enfermedad impide el mantenimiento de una vida autónoma, afectando los ámbitos personal, laboral, familiar y social (19).

El impacto de la EA no solo afecta a los pacientes, sino que también repercute profundamente en sus familiares y cuidadores. Quienes asumen el rol de cuidadores principales suelen experimentar una sobrecarga significativa, que afecta su bienestar físico, mental y emocional. Esta situación puede generar alteraciones en su vida social y laboral, ya que el 30 % de los cuidadores han tenido que modificar su jornada de trabajo para poder compaginar ambas responsabilidades. A la pérdida de ingresos se suma el alto coste de la atención médica y social, lo que supone una carga económica considerable para las familias. Según la OMS, el 85 % de los costes asociados a la enfermedad son asumidos por las familias, mientras que solo el 15 % es cubierto por los sistemas de salud y servicios sociales (19).

Según datos de la OMS y los informes de *Alzheimer's Disease International* (ADI, por sus siglas en inglés), la EA genera un aumento significativo en los costes de atención crónica para los sistemas de salud y reduce la productividad económica. En 2015, los gastos asociados a la enfermedad se estimaban en 818.000 millones de dólares americanos, lo que representaba el 1,1 % del producto interior bruto (PIB) mundial. Se prevé que para 2030, el coste total de la atención a personas con EA alcance los 2 billones de dólares americanos, lo que podría comprometer el desarrollo social y económico a nivel global y sobrecargar los sistemas nacionales de salud (1, 25).

En España, un estudio realizado en 2016 por la Confederación Española de Asociaciones de Familiares de Personas con Alzheimer (CEAFA) (26) estimó que el coste medio anual del cuidado de una persona con EA es de aproximadamente 32.000 €. De esta cifra, los costes directos (pruebas diagnósticas, visitas médicas, hospitalizaciones, medicamentos y cuidados a largo plazo en el domicilio o en residencias) representan cerca de una cuarta parte del total. El resto son costes indirectos, que incluyen la formación de personal de apoyo, así como los derivados de la pérdida de productividad, tiempo, oportunidades de empleo y reducción de ingresos de los cuidadores (19, 26).

Otros estudios a nivel nacional estiman que el coste medio por paciente/año en España oscila entre 17.100 y 28.200 € (27-29), aumentando progresivamente con el deterioro cognitivo, con una media anual de 14.956 € en los casos leves, 25.562 € en los casos moderados y 41.669 € en los casos graves.

Considerando todos los niveles de gravedad, se estima que el coste total del tratamiento de la EA en pacientes mayores de 65 años en España asciende a unos 10.000 millones de euros anuales, lo que representa aproximadamente el 1,5 % del PIB nacional (28).

Dado el impacto clínico y económico de la enfermedad, un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno podrían reducir significativamente la carga socioeconómica de la EA, optimizando los recursos sanitarios y mejorando la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

III. Desarrollo y uso de la tecnología

III.1 Grado de desarrollo y uso de la tecnología

Los paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria para el diagnóstico precoz del DCL y la EA se encuentran en una fase experimental o de pilotaje, siendo utilizados en estudios científicos con un número reducido de pacientes.

Al encontrarse la tecnología en una fase experimental o de pilotaje y no estar disponible para ser comercializada, no se ha realizado consulta a la Federación Española de Empresas de Tecnología Sanitaria (FENIN) para obtener información sobre distribuidores de la tecnología.

III.2 Tipo y uso de la tecnología

El uso previsto de los paneles basados en proteómica urinaria es para fines diagnósticos.

III.3 Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología

El principal ámbito de aplicación de los paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria para el diagnóstico precoz del DCL y la EA es la atención hospitalaria, abarcando tanto hospitales terciarios como hospitales generales con unidades expertas en el estudio del deterioro cognitivo. Dichos hospitales deberán disponer de servicios de análisis clínico capacitados para el procesamiento y análisis de la proteómica urinaria. Su incorporación en otros niveles asistenciales dependerá de la validación clínica, la viabilidad técnica y la relación coste-beneficio en comparación con otros biomarcadores.

III.4 Relación con tecnologías previas

El uso de los paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria para el diagnóstico precoz del DCL y la EA será considerado una tecnología complementaria o aditiva, ya que se utilizará junto con la determinación de otros biomarcadores adicionalmente a los criterios diagnósticos basados en neuroimagen y test neuropsicológicos para el diagnóstico de estas patologías.

III.5 Tecnología complementaria o alternativa en uso actual

Desde 1984, los criterios diagnósticos más utilizados para la EA han sido los establecidos por el grupo *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA, por sus siglas en inglés). Sin embargo, con el avance en el conocimiento de las bases biológicas de la enfermedad y el desarrollo de biomarcadores, se han puesto en evidencia diversas limitaciones de estos criterios, lo que ha impulsado su actualización y revisión (30).

El *International Working Group for new Research criteria for the diagnosis of AD* (IWG, por sus siglas en inglés) publicó en 2007 una actualización de los criterios diagnósticos NINCDS-ADRDA de 1984, debido a sus limitaciones. Estos nuevos criterios se centraron en la identificación de un deterioro temprano y significativo de la memoria episódica, acompañado por al menos uno o varios biomarcadores anormales en pruebas como la RM, la PET, o el análisis de A β y proteínas tau en LCR. En 2014, el IWG actualizó nuevamente los criterios y, más recientemente, en 2024, ha realizado una nueva actualización en la que se introduce una categorización diagnóstica de la EA en tres grupos: personas en riesgo de EA asintomáticas, EA presintomática y EA clínica. Además, en esta última actualización se han categorizado los biomarcadores principales, destacando la proteína β amiloide y tau en líquido cefalorraquídeo (LCR) y el p-tau217 en plasma como marcadores necesarios en el diagnóstico (31).

Por otro lado, en 2011, el *National Institute of Aging* y la *Alzheimers Association* (NIA-AA, por sus siglas en inglés) también revisaron los criterios diagnósticos de la EA, incorporando los avances en neuroimagen y biomarcadores de laboratorio. Posteriormente, en 2018, los criterios NIA-AA fueron actualizados con la introducción del esquema ATN, que define el diagnóstico en función de tres biomarcadores clave: A (depósito de amiloide-beta), T (patología tau) y N (neurodegeneración). Este esquema ATN configura un perfil en el que se considera biomarcadores «A» a la PET, niveles de A β 42 y relación A β 42/40 en LCR. Los biomarcadores «T» son la

proteína tau en PET y p-tau en LCR, mientras que los biomarcadores «N» se consideran la RM estructural, el PET con fluorodesoxiglucosa, tau total en LCR (t-tau) y proteína de cadena ligera de neurofilamentos (NfL, por sus siglas en inglés) (13). El uso generalizado de estas pruebas sigue siendo limitado debido a su alto coste, la exposición a radiación, la disponibilidad restringida de radiofármacos y la necesidad de realizar punciones lumbares (11,14). En 2024, los criterios diagnósticos del NIA-AA se han sido nuevamente actualizados, estableciendo una categorización de los biomarcadores. Según esta revisión, un resultado anormal en los biomarcadores Core 1 (A β por PET, biomarcadores en LCR y p-tau217 en plasma) es suficiente para diagnosticar EA, incluso en ausencia de síntomas clínicos, y no se puede realizar un diagnóstico de EA sin la presencia de biomarcadores (32).

Para el diagnóstico del DCL, se han publicado diversos criterios, siendo los más usados los propuestos por Petersen (33). Estos criterios establecen que el diagnóstico de DCL debe cumplir con las siguientes condiciones:

- Quejas subjetivas de deterioro cognitivo, reportadas por el propio paciente o por un informante cercano;
- Déficit cognitivo objetivo, que puede afectar a la memoria (DCLa) o a otras funciones cognitivas (DCna);
- Funcionalidad preservada, donde el paciente mantiene su independencia en actividades de la vida diaria;
- Ausencia de demencia, ya que, aunque haya deterioro cognitivo, este no es lo suficientemente grave como para cumplir con los criterios diagnósticos de demencia.

III.6 Aportación de la nueva tecnología en relación con la tecnología en uso actual

Los paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria presentan una serie de ventajas y limitaciones en comparación con los métodos convencionales para el diagnóstico precoz del DCL y la EA.

En cuanto a sus ventajas, la orina es un fluido corporal cuya recolección no requiere de procedimientos invasivos, a diferencia de los biomarcadores convencionales que se analizan en LCR obtenido mediante punción lumbar o plasma, lo que reduce el riesgo y la incomodidad para los pacientes. Además, la facilidad de recolección de la orina permite la realización de análisis repetidos a lo largo del tiempo para monitorear la progresión de la enfermedad sin necesidad de repetir procedimientos invasivos. Asimismo, la recolección y el análisis de orina son más accesibles y menos costosos en comparación con las técnicas de neuroimagen, como la TC, la RM o la PET,

así como con la punción lumbar para el análisis de biomarcadores en LCR. Por otro lado, la proteómica urinaria permitiría analizar perfiles individuales de proteínas, lo que podría facilitar la estratificación de los pacientes según su riesgo de progresión de DCL a demencia por EA y permitiría ajustar los tratamientos en función del perfil biológico del paciente (3, 34, 35).

No obstante, la investigación en proteómica urinaria aún se encuentra en desarrollo y es necesario validar su eficacia en grandes cohortes. Existen variaciones interindividuales en la composición de proteínas urinarias debido a factores como dieta, el estado de hidratación y la presencia de comorbilidades, lo que podría influir en la especificidad y sensibilidad de los biomarcadores. Actualmente, la proteómica urinaria no es un estándar clínico y su implementación requiere más estudios comparativos con los biomarcadores tradicionales, ya que hasta hace poco se consideraba que los cambios en el cerebro no se reflejaban en la composición de la orina debido a la existencia de barreras fisiológicas como la barrera hematoencefálica y la filtración glomerular renal (36). Sin embargo, se ha descrito que los pacientes con EA presentan una barrera hematoencefálica comprometida que puede permitir la liberación de proteínas relacionadas con la enfermedad desde el cerebro hacia la sangre, facilitando su excreción en la orina (37). Además, diversos estudios han señalado el potencial de los biomarcadores urinarios en enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson y la EA, lo que refuerza la necesidad de continuar investigando su aplicabilidad clínica (38-40).

III.7 Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

Los paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria para el diagnóstico precoz del DCL y la EA, al encontrarse en una fase experimental o de pilotaje, aún no están disponibles para su comercialización y, por lo tanto, no cuentan con el marcado CE.

IV. Requerimientos para usar la tecnología

IV.1 Requerimientos de infraestructura y formación

En la actualidad, existen diferentes técnicas de análisis basadas en proteómica para el estudio de muestras biológicas en el diagnóstico clínico de enfermedades neurodegenerativas como el DCL y la EA (41). En la Tabla 1, se presentan las principales técnicas utilizadas, junto con su mecanismo de acción y sus ventajas más relevantes.

Tabla 1. Técnicas de análisis proteómico utilizadas en el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas, su mecanismo de acción y principales ventajas

Técnica	Mecanismo	Ventajas
Electroforesis en gel bidimensional (2D-PAGE)	Esta técnica permite la separación de proteínas en dos dimensiones. La primera dimensión consiste en la separación por punto isoelectrico mediante isoelectroenfoque y la segunda dimensión consiste en la separación por peso molecular usando electroforesis SDS-PAGE.	<ul style="list-style-type: none">• Permite analizar cientos de proteínas• Útil para comparar cambios en la expresión de proteínas bajo diferentes condiciones.
Electroforesis en gel diferencial bidimensional (2D-DIGE)	Es una versión mejorada de la 2D-PAGE que emplea colorantes fluorescentes para etiquetar diferentes muestras, lo que permite analizar varias proteínas simultáneamente en un mismo gel.	<ul style="list-style-type: none">• Mayor precisión en la comparación de muestras.• Permite detectar modificaciones postraduccionales
Espectrometría de masas (MS)	La espectrometría de masas mide la relación masa-carga de los iones en fase gaseosa para identificar y cuantificar proteínas y péptidos.	<ul style="list-style-type: none">• Alta sensibilidad y especificidad.• Detecta cambios en la expresión proteica y modificaciones postraduccionales.• Puede analizar mezclas complejas de proteínas.
Ionización por matriz asistida con láser y tiempo de vuelo (MALDI-TOF-MS)	Esta técnica utiliza una matriz orgánica que absorbe energía del láser, generando la ionización de los péptidos para su análisis en un espectrómetro de masas basado en la técnica tiempo de vuelo.	<ul style="list-style-type: none">• Rápida identificación y caracterización de proteínas.• Útil para detectar biomarcadores en muestras clínicas.

Tabla 1. Técnicas de análisis proteómico utilizadas en el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas, su mecanismo de acción y principales ventajas (continuación)

Técnica	Mecanismo	Ventajas
Espectrometría de masas en tándem (MS/MS)	Implica la fragmentación de péptidos en pequeños fragmentos, seguida de un análisis de sus masas para inferir la secuencia de aminoácidos.	<ul style="list-style-type: none">• Detecta modificaciones postraduccionales.• Permite identificar mutaciones en proteínas.• Elevada precisión en la identificación de proteínas.
Etiquetas de afinidad con isótopos (ICAT)	Es una técnica basada en el etiquetado químico de proteínas con isótopos estables, facilitando la comparación cuantitativa de proteínas en distintas condiciones.	<ul style="list-style-type: none">• Alta sensibilidad y precisión en la cuantificación de proteínas.• Permite el análisis de modificaciones postraduccionales.
Espectrometría de masas por imagen (IMS)	Combina la espectrometría de masas con imágenes microscópicas, permitiendo la detección de biomoléculas en tejidos con localización espacial.	<ul style="list-style-type: none">• Permite el análisis directo en muestras de tejido sin necesidad de extracción.• Útil para identificar cambios en la expresión de proteínas en enfermedades neurodegenerativas.
Microarrays de proteínas	Similar a los microarrays de ADN, esta técnica permite la detección simultánea de múltiples proteínas en un chip utilizando anticuerpos o ligandos específicos.	<ul style="list-style-type: none">• Alta sensibilidad y especificidad.• Permite el análisis de miles de proteínas en una sola muestra.• Útil para estudios de diagnóstico clínico y desarrollo de fármacos.

Abreviaturas: ADN: Ácido desoxirribonucleico; SDS-PAGE: *Sodium Dodecyl Sulfate - Polyacrylamide Gel Electrophoresis*

Fuente: Adaptado de (41)

En los últimos 10 años, las técnicas basadas en electroforesis como la electroforesis en gel bidimensional (2D-PAGE) y electroforesis en gel diferencial bidimensional (2D-DIGE) han sido las más utilizadas en el contexto de laboratorio para comparar los cambios en la proteómica de las enfermedades neurodegenerativas, analizando diferencias entre pacientes con desarrollo cognitivo normal y aquellos con enfermedad neurodegenerativa. Su popularidad se debe a la simplicidad en la preparación y procesamiento de muestras, la posibilidad de realizar análisis sin necesidad de etiqueta isotópica y su fácil disponibilidad. Sin embargo, un área innovadora de la investigación de biomarcadores para el diagnóstico precoz del DCL y la EA que está evolucionando rápidamente dentro del campo de la medicina de precisión es la tecnología basada en MS (42).

Para realizar un análisis de proteómica basado en MS en muestras biológicas como la orina, se requiere una infraestructura adecuada y formación especializada del personal para su correcta implementación.

En términos de equipamiento, se requiere espectrómetro de masas para la identificación y cuantificación de proteínas, siendo los más utilizados

el MALDI-TOF y los espectrómetros de masas en tándem (MS/MS) acoplados a cromatografía líquida (LC-MS/MS). Por este motivo, es necesario contar con un sistema de cromatografía líquida que permita la separación de proteínas o péptidos antes de la ionización, empleándose principalmente cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC, por sus siglas en inglés) o de ultra alta eficiencia (UHPLC, por sus siglas en inglés).

Para el procesamiento y análisis de los datos, se requiere de un software y herramientas bioinformáticas especializadas, así como servidores y una infraestructura de almacenamiento robusta, ya que la MS genera grandes volúmenes de datos que requieren un procesamiento y gestión eficientes. Cada vez es más común que los estudios que analizan datos de proteómica, utilizan la IA basada en *Machine Learning* (IA-ML) porque trabajan con grandes volúmenes de datos biológicos complejos y buscan patrones que permitan identificar biomarcadores para enfermedades como el DCL y la EA. Concretamente, los algoritmos de IA-ML pueden detectar diferencias sutiles en los perfiles de proteínas que los métodos estadísticos tradicionales podrían pasar por alto. Estos algoritmos aplican técnicas como la “selección de características” para reducir la cantidad de variables y quedarse solo con los biomarcadores más relevantes, mejorando la precisión y reducir el ruido en los datos. Se utilizan modelos supervisados basados en ML - como *Random Forest*, *Support Vector Machines* (SVM) y redes neuronales-, que aprenden a clasificar muestras según patrones en los datos, pudiendo distinguir entre individuos sanos e individuos con DCL y EA, llegando a proporcionar diagnósticos más precisos.

Asimismo, la implementación de esta tecnología exige una infraestructura de bioseguridad adecuada para garantizar la manipulación segura de las muestras biológicas.

En cuanto a la formación del personal, el uso de la MS para el análisis proteómico requiere la participación de profesionales con conocimientos especializados en diversas áreas. Es indispensable contar con expertos en la preparación de muestras, con formación en digestión enzimática y técnicas de purificación de proteínas, así como especialistas en MS, responsables de la calibración de los instrumentos, la adquisición de datos y el análisis espectrométrico. Además, se requiere la intervención de profesionales en bioinformática, quienes deben ser capaces de manejar y analizar grandes volúmenes de datos para la identificación de proteínas y la cuantificación proteómica.

IV.2 Coste y precio unitario

Los paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria para el diagnóstico precoz del DCL y la EA, al encontrarse en una fase experimental o de pilotaje, no cuentan con un coste definido.

V. Resultados de la aplicación de la tecnología

Como se ha mencionado anteriormente, para el desarrollo de esta ficha de evaluación de TNYE, se ha realizado una revisión panorámica con el fin de identificar, clasificar y describir los paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria desarrollados para el diagnóstico precoz del DCL y la EA descritos en la literatura.

Para la recuperación de literatura relevante, se diseñó una estrategia de búsqueda en Medline (OVID), elaborada por el documentalista del área de evaluación de AQuAS (RP). La búsqueda se realizó el 17 de febrero de 2025 en las siguientes bases de datos: Medline (Ovid), EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, Epistemonikos, International HTA Database (INAHTA) y BRISA. No se establecieron limitaciones temporales en la búsqueda, pero sí restricciones idiomáticas, incluyéndose exclusivamente estudios publicados en inglés o castellano o catalán. Las estrategias de búsqueda completas utilizadas en cada base de datos con sus correspondientes resultados se detallan en el Anexo 1. Los resultados de la búsqueda bibliográfica fueron gestionados a través del gestor bibliográfico Covidence, que también se utilizó para la eliminación de registros duplicados siguiendo el método de Bramer et al. (43). La selección de los estudios, tanto en la fase de cribado por título y resumen como en la evaluación de elegibilidad a texto completo, fue realizada por un técnico de evaluación (IP). En caso de dudas sobre el cribado, un revisor externo (MDE) colaboró en la resolución de las dudas. Las funciones del asesor clínico (GP) de la presente ficha de TNYE fueron la de aportar información clínica relevante del DCL y EA (datos epidemiológicos, guías de práctica clínica...) y la revisión del contenido de la ficha de TNYE.

Se remite al lector a la tabla A8 del Anexo 2 donde se describen los criterios de inclusión y exclusión mediante el formato de pregunta PCC (Población, Concepto y Contexto), empleado en las revisiones panorámicas (44, 45).

La búsqueda sistemática identificó un total de 945 referencias bibliográficas a través de las distintas bases de datos consultadas. En detalle, se recuperaron 136 referencias en MEDLINE vía Ovid, 470 en EMBASE, 97 en *Cochrane Library*, 141 en *Web of Science*, 100 en Epistemonikos, 1 en la *International HTA Database* y ninguna en BRISA. Tras la eliminación de duplicados, se obtuvieron 657 referencias únicas, las cuales fueron evaluadas

en la fase de cribado por título y resumen. De estas, 40 referencias fueron seleccionadas para su revisión a texto completo, de las cuales 39 pudieron ser recuperadas íntegramente. Tras la evaluación a texto completo, 31 estudios fueron descartados al no cumplir con los criterios de selección. Los principales motivos de exclusión fueron: revisión que incluye estudios que no cumplen los criterios de inclusión (n=28); diseño de los estudios no adecuados (n=2) y paneles diagnósticos no basados en proteómica (n=1). De las revisiones que incluían estudios que no cumplían con los criterios de inclusión (n=28), se identificaron 3 estudios que se excluyeron como duplicados, ya que previamente se habían identificado en la búsqueda y se habían seleccionado como incluidos en la evaluación a texto completo.

En total, 8 estudios cumplieron con los criterios de inclusión y fueron utilizados para la síntesis de la evidencia. En el Anexo 3, se presenta el proceso de selección mediante el diagrama de flujo según PRISMA-ScR, mientras que en el Anexo 4 se detallan las referencias revisadas a texto completo que fueron finalmente excluidas, junto con los motivos de su exclusión.

Las características principales de los estudios incluidos se presentan a continuación de manera tabulada en la Tabla 2. De manera global, los estudios incluidos corresponden a diseños observacionales prospectivos (n=4), observacionales retrospectivos (n=2) u observacionales transversales (n=2). Fueron realizados mayoritariamente en China (n=4), pero también en Japón (n=2), Reino Unido (n=1) y EE. UU. (n=1) publicados entre 2018 y 2024.

En cuanto a las poblaciones incluidas en los estudios, en 2 de los estudios se incluyeron a pacientes con EA, DCL y pacientes con desarrollo cognitivo normal, en 4 estudios se incluyeron a pacientes con EA y desarrollo cognitivo normal, en 1 estudio se incluyó a pacientes con DCL y desarrollo cognitivo normal y en otro estudio se incluyó a pacientes con EA, demencia vascular y pacientes con desarrollo cognitivo normal. Para confirmar el diagnóstico del DCL y la EA en los pacientes incluidos en los estudios, se utilizaron una combinación de evaluaciones clínicas y pruebas cognitivas (como el test MMSE). Para los pacientes seleccionados con desarrollo cognitivo normal, también se les realizaron los test neuropsicológicos MMSE. Finalmente, para el estudio que incluyó pacientes con demencia vascular, estos fueron diagnosticados mediante los criterios del National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association International pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN, por sus siglas en inglés).

Tabla 2. Características principales de los estudios incluidos

Referencia y año	País Hospital	Año realización del estudio	Fuente de financiación	Diseño	Edad media pacientes	Número de pacientes de las comparaciones			Objetivos
						EA	DCL	Control	
Cai 2024 (46)	China Shenzhen Second People's Hospital	NR	National Natural Science Foundation of China y de Science, Technology and Innovation Commission of Shenzhen Municipality	Estudio observacional prospectivo unicéntrico	71,4 años (EA) 72,0 años (control)	18	-	20	Establecer un perfil de las proteínas de la superficie de las vesículas extracelulares (EV, por sus siglas en inglés) de múltiples fluidos corporales (orina, secreciones nasales, suero) utilizando un ensayo de codificación de proximidad (PBA).
Hällqvist 2023 (47)	Reino Unido (Londres) National Hospital for Neurology and Neurosurgery	NR	NR	Estudio observacional prospectivo unicéntrico	Coh. descubrimiento: 59,2 años (EA)/ 59,3 años (DCL) Coh. validación: 62,3 años (EA)/ 59,1 años (DCL)	15 ^a	-	17 ^a	Examinar la proteómica urinaria en pacientes con EA y compararlo con pacientes con desarrollo cognitivo normal para identificar vías metabólicas y posibles biomarcadores proteicos de la EA.
Saiyed 2023 (48)	Estados Unidos Baumont Health Outpatients	NR	John and Marilyn Bishop Charitable Foundation y de Fred A. & Barbara M. Erb Foundation	Estudio observacional transversal unicéntrico	81,4 años (EA) 81,2 años (DCL)	25	25	26	Identificar posibles biomarcadores para la detección temprana de la EA mediante el análisis de concentraciones de citocinas en orina.
Chen 2023 (49)	China Second Xiangya Hospital of Central South University	2016-2017	National Science and Technology Fundamental Resources Investigation Program of China, del National Natural Science Foundation of China, y del Hainan Provincial Natural Science Foundation of China	Estudio observacional transversal unicéntrico	79,9 años (EA) 76,0 años (demencia vascular) 72,7 años (control)	9	-	21 ^b 14 ^c	Identificar posibles biomarcadores en orina en pacientes con demencia vascular y EA.
Wang 2023 (50)	China China-Japan Friendship Hospital	2022	National Key R&D Program of China	Estudio observacional prospectivo unicéntrico	79 años (EA) 74 años (DCL) 70 años (Control)	57	43	62	Realizar un análisis basado en proteómica urinaria y aplicar algoritmos de IA-ML para identificar nuevos paneles de diagnóstico para la detección temprana del DCL y la EA.
Watanabe 2023 (51)	Japón Cohorte Murakami	2014-2015 2019-2021	JSPS KAKENHI	Estudio observacional prospectivo de una cohorte de pacientes	71,3 años (DCL) 71,9 (control)	-	7	7	Explorar biomarcadores proteicos en orina que puedan predecir el deterioro cognitivo y comparar los perfiles del proteoma urinario entre personas con deterioro cognitivo y aquellas con función cognitiva normal.

Tabla 2. Características principales de los estudios incluidos (continuación)

Referencia y año	País Hospital	Año realización del estudio	Fuente de financiación	Diseño	Edad media pacientes	Número de pacientes de las comparaciones			Objetivos
						EA	DCL	Control	
Watanabe 2019 (52)	Japón Niigata University Hospital	NR	JSPS KAKENHI, de SENSHIN Medical Research Foundation, de Japan Agency for Medical Research and Development (AMED), y del Center of Innovation Program from MEXT.	Estudio observacional retrospectivo unicéntrico	72,9 años (EA) 72,8 años (control)	18	-	18	Identificar biomarcadores proteicos en la orina para diferenciar entre pacientes con EA y pacientes con desarrollo cognitivo normal.
Yao 2018 (37)	China China-Japan Union Hospital	NR	National Natural Science Foundation of China, Key Programs of Shenzhen, Shenzhen Bureau of Science, Technology and Information y el Science-Technology Development Project from Jilin Province.	Estudio observacional retrospectivo unicéntrico	65-85 años	60 ^a	-	60 ^a	Identificar posibles biomarcadores urinarios para la EA mediante métodos computacionales y experimentales.

^a Cohorte de descubrimiento: 6 pacientes con EA y 5 pacientes control. Cohorte de validación: 9 pacientes con EA y 12 pacientes control;

^b Pacientes con desarrollo cognitivo normal;

^c Pacientes con demencia vascular;

^d Cohorte descubrimiento: 20 pacientes con EA y 20 pacientes control. Cohorte de validación: 40 pacientes con EA y 40 pacientes control.

Abreviaturas: DCL: Deterioro cognitivo leve; EA: Enfermedad de Alzheimer; EV: Vesículas extracelulares; IA-ML: Inteligencia artificial-Machine learning; PBA: Ensayo de codificación de proximidad

V.1 Eficacia/efectividad

V.1.1 Precisión diagnóstica

Los resultados de los paneles basados en proteómica urinaria con un potencial diagnóstico identificados en las publicaciones incluidas en la revisión panorámica, se organizan en función de las poblaciones estudiadas y de las comparaciones efectuadas en cada estudio.

La variable de resultado más comúnmente reportada en los estudios incluidos en la revisión panorámica ha sido el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés), que evalúa la capacidad discriminativa de un panel diagnóstico para diferenciar entre dos grupos, a partir de la curva Receiver Operating Characteristic (ROC, por sus siglas en inglés). Esta curva representa gráficamente la sensibilidad (verdaderos positivos) frente a 1-especificidad (falsos positivos).

El valor de la AUC oscila entre 0 y 1, donde un AUC de 0,5 indica ausencia de capacidad discriminativa (equivalente a un resultado aleatorio), mientras que un AUC de 1 representa una discriminación perfecta. La interpretación clínica habitual de la AUC es la siguiente: AUC >0,9, excelente capacidad de discriminación; AUC entre 0,8 y 0,9, buena capacidad de discriminación; AUC entre 0,7 y 0,8, capacidad de discriminación aceptable; y AUC <0,7, utilidad diagnóstica limitada.

En términos generales, de los 8 estudios incluidos en esta revisión panorámica, 6 estudios han utilizado la tecnología de LC-MS/MS para obtener la información sobre la proteómica urinaria (37, 47, 49-52). Un estudio ha utilizado un ensayo comercial basado en técnicas inmunológicas (48), y otro empleó un ensayo de codificación de proximidad, también basado en técnicas inmunológicas (46).

Respecto al método de análisis de los datos proteómicos, 4 estudios aplicaron algoritmos basados en IA/ML (46-48, 50), mientras que los otros 4 han utilizado métodos basados en estadística clásica (37, 49, 51, 52).

En relación con la capacidad discriminativa de los distintos paneles diagnósticos propuestos, en 4 estudios se han identificado paneles diagnósticos con una buena capacidad de discriminación (46, 47, 50, 51) (en uno de ellos, la cohorte utilizada como cohorte de entrenamiento mostró una capacidad discriminativa excelente). De estos 4 estudios, en 2 se realizó la comparativa de pacientes con DCL frente a pacientes con desarrollo cognitivo normal (50, 51), y en otros 2 estudios se realizó la comparativa de EA frente a pacientes con desarrollo cognitivo normal (46, 47). Un estudio presentó un panel con capacidad discriminativa aceptable (48), en el que se incluyó la comparativa de pacientes con DCL frente a pacientes con desarrollo cognitivo normal, la comparativa de pacientes con EA frente a pacientes con desarrollo cognitivo normal y la comparativa de pacientes con DCL frente a pacientes con EA. Finalmente, en 3 estudios no se evaluó la capacidad discriminativa (37, 49, 52). Los resultados detallados se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Resumen de los resultados de las publicaciones incluidas en la revisión panorámica

Primer autor y año publicación	Técnica de análisis proteómico utilizada	Método de análisis de la proteómica utilizado	Paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria identificados		
			Proteínas del panel diagnóstico	Precisión diagnóstica	Capacidad discriminación
DCL vs. desarrollo cognitivo normal					
Saiyed 2023 (48)	Bio-Plex Pro™Human Inflammation Panel 1 (Ensayo comercial específico para analizar citoquinas)	11 algoritmos de IA-ML: logistic regression, linear discriminant analysis, linear support vector machine (SVM), random forest, decision tree, XGBoost , K-nearest Neighbor (knn), Gaussian Naive Bayes, Kernel SVM, Ridge clf, gbm.	IFN- γ , IL-12(p40), IFN- α 2, IL-34, MMP-2	AUC	
				XGBoost=0,786	Aceptable
				knn=0,683	Baja
				gbm=0,677	Baja
Wang 2023 (50)	LC-MS/MS	2 algoritmos de IA-ML: LASSO y SVM	TUBB, SUCLG2, PROCR, TCP1, ACE, FLOT2, EHD4, PROZ, C9, SERPINA3 (+año y estado APOE ϵ 4)	AUC	
				Cohorte entrenamiento =0,9985	Excelente
				Cohorte ensayo =0,8143	Buena
Watanabe 2023 (51)	LC-MS/MS	Modelos de análisis basados en estadística clásica	ORM1, ORM2, SERPINA3	AUC	
				0,878	Buena
EA vs. desarrollo cognitivo normal					
Saiyed 2023 (48)	Bio-Plex Pro™Human Inflammation Panel 1 Ensayo comercial específico para analizar citoquinas	11 algoritmos de IA-ML: logistic regression, linear discriminant analysis, linear support vector machine (SVM), random forest, decision tree, XGBoost , K-nearest Neighbor (knn), Gaussian Naive Bayes, Kernel SVM, Ridge clf, gbm.	IFN- α 2, IL-19, IL-12(p70), IL-29/FN- λ 1,APRIL/TNFSF1	AUC	
				Kernel SVM=0,794	Aceptable
				Logistic regression=0,693	Baja
				Ridge clf=0,691	Baja
Wang 2023 (50)	LC-MS/MS	2 algoritmos de IA-ML: LASSO y SVM	DDC, CTSC, EHD4, GSTA3, SLC44A4, GNS, GSTA1, ANXA4, PLD3, CTSH, HP, RPS3, CPVL (+ edad y estatus APOE ϵ 4)	AUC	
				Cohorte entrenamiento =0,9989	Excelente
				Cohorte ensayo=0,8824	Buena
Cai 2024 (46)	Ensayo de codificación de proximidad (PBA)	11 algoritmos de IA-ML: svmRadial, svmPoly,svmLinear, rf, nnet, nb, kkn, glmnet, gbm, C5.0, AdaBag	PLAU, ITGAX, ANXA1	AUC	
				rf=0,875	Buena
Hällqvist 2023 (47)	LC-MS/MS	Algoritmos de IA-ML: Elastic Net regression, linear regression	MIEN1, TNFB, VCAM1, REG1B, ABCA7	Precisión global de clasificación	
				86 %	Buena

Tabla 3. Resumen de los resultados de las publicaciones incluidas en la revisión panorámica (continuación)

Primer autor y año publicación	Técnica de análisis proteómico utilizada	Método de análisis de la proteómica utilizado	Paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria identificados		
			Proteínas del panel diagnóstico	Precisión diagnóstica	Capacidad discriminación
Watanabe 2019 (52)	LC-MS/MS	Modelos de análisis basados en estadística clásica	Expresión disminuida: S100A6, APOC3, GNL1, ADAMTSL4, SORD, PODXL, HS-P90AB1, TMED7, CTSL, PECAM1, CD93 Expresión incrementada: MMP2, C8A, PRG4, MFAP4, CDH16, BID, SDF4, AKR1B1, OLR1, IGFBP3, CBR1, SERPINA4, IGKV4-1	NR. Se reportan proteínas diferencialmente expresadas comparando pacientes diagnosticados con EA vs. pacientes con desarrollo cognitivo normal	NA
Yao 2018 (37)	LC-MS/MS	Modelos de análisis basados en estadística clásica	Expresión incrementada: SPP1, GSN, IGFBP7, CP	NR. Se reportan proteínas diferencialmente expresadas comparando pacientes diagnosticados con EA vs. pacientes con desarrollo cognitivo normal.	NA
EA vs. DCL					
Saiyed 2023 (48)	Bio-Plex Pro™Human Inflammation Panel 1 Ensayo comercial específico para analizar citoquinas	11 algoritmos de IA-ML: logistic regression, linear discriminant analysis, linear support vector machine (SVM), random forest, decision tree, XGBoost , K-nearest Neighbor (knn), Gaussian Naive Bayes, Kernel SVM, Ridge clf, gbm.	IL-19, IFN-γ, IL-34, gp130/sIL-6Rβ , sCD30/TNFRSF8.	AUC	
				Decision tree=0,749	Aceptable
				Kernel SVM=0,654	Baja
				Logistic regression=0,653	Baja
Demencia vascular vs. EA vs. Desarrollo cognitivo normal					
Chen 2023 (49)	LC-MS/MS	Modelos de análisis basados en estadística clásica	Expresión incrementada: PLOD3, SDCBP, SRC, GPRC5B, TSG101/STP22/VPS23, THY1/CD90, PLCD, CDH16, NARSasns, AGRN	NR para el panel de genes identificado. Se reporta AUC de cada proteína de manera independiente.	NA

Abreviaturas. ABCA7:ATP-binding cassette sub-family A member 7; ACE:Enzima convertidora de angiotensina; ADAMTSL4:ADAMTS like 4; AGRN:Agrina; AKR1B1:Aldosa reductasa; ANXA1:Anexina A1; ANXA4:Anexina A4; APO-C3:Apolipoproteína C3; APRIL/TNFSF1:Ligando inducible por proliferación / Miembro 1 de la superfamilia del TNF; : AUC: Area under the curve; BID:BH3 Interacting Domain Death Agonist; C8A:Componente 8 del complemento subunidad alfa; C9:Componente 9 del complemento; CBR1:Carbonil reductasa 1; CD93:Molécula de adhesión celular; CDH16:Caderherina 16; CP:Ceruloplasmina; CPVL:Carboxipeptidasa vitelina-like; CTSC:Catepsina C; CTSH:Catepsina H; CTSL:Catepsina L; DCL: Deterioro cognitivo leve; DDC:L-aminocácido aromático descarboxilasa; EA: enfermedad de Alzheimer; EHD4:Eps15 homology domain-containing protein 4; FLOT2:Flotilina-2; GNL1:GTPase nuclear 1; GNS:Glucosamina (N-acetil)-6-sulfatasa; gp130/sIL-6Rβ:Subunidad beta soluble del receptor de IL-6; GPRC5B:Receptor acoplado a proteínas G clase C grupo 5 miembro B; GSN:Gelsolina; GSTA1:Glutación S-transferasa A1; GSTA3:Glutación S-transferasa A3; HP:Haptoglobina; HSP90AB1:Proteína de choque térmico 90 alfa familia B miembro 1; IA-ML: inteligencia artificial-Machine learning; IFN-γ:Interferón gamma; IFN-α2:Interferón alfa-2; IGFBP3:Proteína de unión a IGF-3; IGFBP7:Proteína de unión a IGF-7; IGKV4-1:Cadena ligera de inmunoglobulina kappa variable 4-1; IL-12(p40):Subunidad p40 de la interleucina-12; IL-12(p70):Forma bioactiva de la interleucina-12; IL-19:Interleucina-19; IL-29/FN-Α1:Interleucina-29 / Interferón lambda 1; IL-34:Interleucina-34; ITGAX:Integrina alfa-X; MFAP4:Microfibrilar asociado a la fibrilina 4; MIEN1:Modulator of Inflammation and Epithelial-Neuronal Transition 1; MMP-2:Metaloproteinasa de matriz 2; NA: No aplica; NARS:Asparagine--tRNA ligase; OLR1:Receptor tipo lectina tipo C oxLDL; ORM1:Orosomucoide 1 (α1-ácido glicoproteína); ORM2:Orosomucoide 2; PECAM1:Molécula de adhesión de células endoteliales plaquetarias 1; PLAU:Activador del plasminógeno tipo uroquinasa; PLCD:Phosphoinositide phospholipase C; PLD3:Fosfolipasa D3; PLOD3:Lisil hidroxilasa 3; PODXL:Podocalixina; PRG4:Proteína lubricina; PROC:Receptor de la proteína C endotelial; PROZ:Proteína Z; REG1B:Regenerating family member 1 beta; RPS3:Proteína ribosomal S3; S100A6:Proteína S100A6; sCD30/TNFRSF8:CD30 soluble; SDCBP:Syndecan binding protein; SDF4:Stromal Cell-Derived Factor 4; SERPINA3:Serpina A3 (α1-antiquimiotripsina); SERPINA4:Serpina A4; SLC44A4:Transportador de colina 4; SORD:Sorbitol deshidrogenasa; SPP1:Osteopontina; SRC:Proto-oncogén tirosina-proteína quinasa Src; SUCLG2:Succinil-CoA ligasa subunidad beta; TCP1:Chaperonina que contiene TCP1, subunidad alfa; THY1/CD90:Antígeno CD90; TMED7:Transmembrane P24 Trafficking Protein 7; TNFB:Factor de necrosis tumoral beta; TSG101/STP22/VPS23:Tumor susceptibility gene 101 protein; TUBB:Tubulina beta; VCAM1:Molécula de adhesión celular vascular 1.

V.2 Seguridad

Ninguna de las publicaciones incluidas en esta revisión panorámica ha reportado resultados sobre la seguridad del uso de los paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria para el diagnóstico precoz del DCL y la EA.

V.3 Resultados sobre aspectos económicos

Ninguna de las publicaciones incluidas en esta revisión panorámica ha reportado resultados sobre los aspectos económicos de los paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria para el diagnóstico precoz del DCL y la EA.

V.4 Resultados sobre aspectos organizativos, éticos, sociales, legales, políticos y culturales

V.4.1 Aspectos organizativos

Ninguna de las publicaciones incluidas en esta revisión panorámica ha reportado resultados sobre los aspectos organizativos de los paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria para el diagnóstico precoz del DCL y la EA.

V.4.2 Aspectos éticos, sociales, legales, políticos y culturales

Ninguna de las publicaciones incluidas en esta revisión panorámica ha reportado resultados sobre los aspectos éticos, sociales, legales, políticos y culturales de los paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria para el diagnóstico precoz del DCL y la EA.

VI. Impacto de la tecnología

VI.1 Limitaciones de la revisión panorámica realizada

Una de las principales limitaciones encontradas en la realización de esta revisión panorámica fue el **tamaño reducido de las muestras** en los estudios incluidos. La escasa cantidad de participantes puede comprometer la generalización de los paneles diagnósticos propuestos, reduciendo su aplicabilidad a poblaciones más amplias. Además, el tamaño de la muestra limitado afecta negativamente a la robustez estadística de los estudios, disminuyendo la precisión de las estimaciones y aumentando el riesgo de sesgos.

Esta limitación resulta especialmente relevante en el ámbito de los biomarcadores aplicados a enfermedades como el DCL y la EA, donde disponer de un número suficiente de pacientes es fundamental para validar la fiabilidad de los resultados. Asimismo, dificulta la comparación entre estudios y la identificación de patrones consistentes, lo que debilita la solidez de las conclusiones extraídas.

Aunque en varios trabajos los modelos basados en IA-ML mostraron un rendimiento prometedor, reflejado en valores elevados del AUC, se observó que los resultados obtenidos en las cohortes de prueba fueron generalmente inferiores a los alcanzados en los conjuntos de entrenamiento, lo que pone de manifiesto posibles problemas de sobreajuste o falta de validación externa.

Por todo ello, se recomienda interpretar los resultados con cautela y promover la realización de futuros estudios con muestras más amplias y representativas, que permitan confirmar los hallazgos obtenidos y fortalecer la evidencia sobre la utilidad diagnóstica de los paneles basados en proteómica urinaria.

Otra de las principales limitaciones identificadas en esta revisión panorámica fue la **limitada validez externa de los estudios incluidos**. La mayoría de los trabajos se centraron en poblaciones específicas, con características particulares en cuanto a edad, origen geográfico, factores genéticos o condiciones de salud subyacentes. Esta focalización restringe la aplicabilidad de los hallazgos a contextos más amplios, dificultando la extrapolación de los resultados a poblaciones diversas.

Este aspecto resulta especialmente relevante en el ámbito de la proteómica urinaria, donde variables como la dieta, el metabolismo o la presencia de comorbilidades pueden influir en la composición del proteoma y, por tanto, en la precisión de los paneles diagnósticos. En consecuencia, la capacidad de generalizar los resultados se ve comprometida, afectando negativamente la validez externa de la evidencia disponible. Para mejorar la aplicabilidad clínica de los hallazgos, se recomienda que futuros estudios incluyan muestras más heterogéneas y representativas, que permitan evaluar la utilidad de los biomarcadores urinarios en diferentes contextos poblacionales y reforzar su potencial como herramientas en fases tempranas del DCL y la EA.

Adicionalmente, otra limitación destacada fue la **escasez de estudios con seguimiento longitudinal**. La mayoría de los trabajos incluidos no realizaron un seguimiento temporal de los pacientes, lo que impide evaluar la evolución de los biomarcadores urinarios a lo largo del curso de la enfermedad. Esta falta de perspectiva longitudinal limita el conocimiento sobre la estabilidad, la variabilidad y el verdadero valor predictivo de los paneles diagnósticos, restringiendo su aplicabilidad en contextos clínicos orientados al seguimiento y monitorización de la enfermedad.

Para fortalecer la base de evidencia, resulta esencial que futuras investigaciones incluyan diseños longitudinales que permitan analizar la dinámica temporal de los biomarcadores urinarios a lo largo del tiempo. Esto aportaría información clave sobre su utilidad en el seguimiento clínico del DCL y la EA, así como en la identificación de patrones evolutivos que contribuyan a mejorar la precisión del diagnóstico precoz.

Otra de las limitaciones identificadas en esta revisión panorámica está relacionada con la **variabilidad técnica** en las muestras analizadas. Las diferencias en los métodos de recolección, procesamiento y análisis de las muestras de orina pueden generar inconsistencias en los perfiles proteómicos obtenidos. Factores como la sensibilidad de las técnicas utilizadas (por ejemplo, LC-MS/MS o ensayos inmunológicos) y la falta de uniformidad en los protocolos de preparación de muestras afectan la reproducibilidad de los resultados y dificultan la comparabilidad entre estudios. Dado que la proteómica urinaria es especialmente sensible a estas variaciones, dicha heterogeneidad metodológica puede comprometer la fiabilidad de los paneles diagnósticos. En este sentido, es fundamental que futuras investigaciones incorporen estrategias de estandarización tanto en la obtención como en el procesamiento y análisis de las muestras, con el fin de mejorar la precisión, la reproducibilidad y la aplicabilidad clínica de los biomarcadores urinarios en el diagnóstico temprano del DCL y la EA.

Asimismo, otra limitación destacada fue la **ausencia de verificación cruzada en los estudios incluidos**. En general, los hallazgos no fueron validados mediante análisis en muestras biológicas adicionales (como plasma o LCR), ni corroborados con técnicas diagnósticas complementarias, como

neuroimagen o test neuropsicológicos. Esta falta de validación transversal limita la robustez y la fiabilidad de los resultados, dificultando la confirmación de la especificidad y relevancia clínica de los biomarcadores urinarios identificados. La carencia de estudios comparativos con biomarcadores en otros fluidos biológicos reduce la solidez de las conclusiones y restringe su aplicabilidad práctica.

Para avanzar en este campo, se recomienda que futuras investigaciones incluyan estrategias de validación cruzada que contemplen múltiples tipos de muestras biológicas y técnicas complementarias. Este enfoque permitirá reforzar la evidencia científica disponible, aumentar la confianza en los hallazgos y consolidar el papel de la proteómica urinaria como herramienta diagnóstica en fases tempranas del DCL y la EA.

VI.2 Impacto en salud

El diagnóstico precoz del DCL y la EA representan un desafío crucial para los SNS, ya que permite intervenir en etapas tempranas de la enfermedad, cuando las estrategias terapéuticas pueden ser más eficaces para retrasar su progresión.

Si se demuestra la precisión diagnóstica de los paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria, el impacto en la salud de los pacientes podría ser significativo. Esta herramienta facilitaría un diagnóstico temprano y no invasivo, reduciendo la necesidad de procedimientos como la analítica sanguínea, la punción lumbar para el análisis de LCR o el uso de técnicas de neuroimagen avanzada, que suelen ser costosas y de acceso limitado.

Además, permitiría el monitoreo continuo de la evolución de la enfermedad y de la respuesta a tratamientos en desarrollo. La intervención temprana podría contribuir a ralentizar el deterioro cognitivo, mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir la carga asistencial sobre los SNS y los cuidadores.

Finalmente, el uso de la proteómica urinaria podría impulsar el desarrollo de nuevas terapias al aportar información clave sobre los mecanismos moleculares implicados en el DCL y la EA, facilitando así la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

VI.3 Impacto económico de la tecnología

Aunque la revisión panorámica de la literatura no ha permitido identificar evidencia específica sobre aspectos económicos, se prevé un impacto económico relevante asociado al uso de paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria. La tecnología utilizada en la mayoría de los estudios analizados (LC-MS/MS) no está actualmente disponible en la mayoría de

los laboratorios hospitalarios terciarios, lo que representa una barrera para su implementación inmediata.

No obstante, la detección precoz del DCL y la EA podrían contribuir a una optimización sustancial de los recursos sanitarios, al reducir los costes asociados al manejo de pacientes en fases avanzadas y mejorar la eficiencia global del sistema de salud. Algunos de los métodos diagnósticos actualmente empleados, como la punción lumbar para el análisis del LCR o las técnicas de neuroimagen avanzada (PET con amiloide o tau, RM), son invasivos, costosos y, en muchos casos, de acceso limitado, a excepción de la determinación de p-tau217 en plasma.

En contraste, los paneles basados en proteómica urinaria ofrecen una alternativa no invasiva, parcialmente más asequible y con menor carga asistencial, al requerir únicamente una muestra de orina y análisis en laboratorios especializados. Esta modalidad permitiría evaluaciones más frecuentes sin incrementar significativamente los costes sanitarios.

Además, un diagnóstico temprano permitiría aplicar intervenciones terapéuticas en fases iniciales, cuando su efectividad es mayor, lo que podría traducirse en una reducción de hospitalizaciones, cuidados de larga duración y tratamientos intensivos en fases avanzadas. El uso continuado de biomarcadores urinarios también facilitaría el seguimiento de la respuesta a nuevas terapias, evitando costes innecesarios derivados de tratamientos ineficaces.

VI.4 Impacto organizativo, ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

Aunque la revisión panorámica de la literatura publicada no ha identificado evidencia específica sobre aspectos organizativos, éticos, sociales, legales, políticos o culturales relacionados con la implementación de paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria, se consideran relevantes algunas consideraciones adicionales que complementan el análisis realizado.

Desde el punto de vista organizativo, la incorporación de estos paneles en la práctica clínica requeriría una reorganización de los sistemas de salud para garantizar su acceso, procesamiento e integración efectiva. Esto incluye la actualización tecnológica de los laboratorios clínicos, la capacitación y formación específica del personal sanitario para la interpretación de resultados, la adaptación de los protocolos de cribado y manejo del DCL y la EA, así como el desarrollo de estrategias de seguimiento para los pacientes diagnosticados precozmente. Además, su implementación podría contribuir a reducir la presión sobre recursos hospitalarios, al disminuir la necesidad de pruebas invasivas, como la punción lumbar o la neuroimagen avanzada.

En cuanto al impacto ético, el diagnóstico precoz de enfermedades neurodegenerativas plantea importantes dilemas. Es esencial garantizar que los pacientes reciban información clara y comprensible sobre las implicaciones de un diagnóstico temprano, especialmente en ausencia de tratamientos curativos. Asimismo, al tratarse de tecnologías basadas en el análisis complejo de biomarcadores y en grandes volúmenes de datos, será necesario establecer normativas claras sobre la privacidad, la confidencialidad y la gestión ética de la información genética y molecular generada.

VI.5 Impacto medioambiental de la tecnología

El uso de paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria podría contribuir a reducir la dependencia de métodos diagnósticos más invasivos y costosos, como las punciones lumbares para la obtención de LCR o las técnicas de neuroimagen avanzada (PET y RM), las cuales implican un alto consumo energético y el uso de reactivos con potencial impacto ambiental.

Sin embargo, el análisis proteómico en orina también conlleva una serie de implicaciones ambientales que deben ser consideradas. Estos procedimientos requieren el uso de reactivos químicos, plásticos de un solo uso (pipetas, tubos de ensayo, placas de laboratorio) y dispositivos analíticos que generan residuos biomédicos. Además, técnicas como la MS o la LC-MS/MS emplean solventes y reactivos potencialmente contaminantes si no se gestionan de forma adecuada.

Asimismo, los equipos utilizados para proteómica de alta precisión son tecnológicamente complejos y presentan un elevado consumo energético, tanto en su funcionamiento como en su mantenimiento, lo que puede incrementar la huella de carbono de los laboratorios clínicos.

Para mitigar estos efectos, se recomienda promover la optimización de procesos, la adopción de tecnologías más eficientes energéticamente, y la implementación de estrategias de gestión sostenible, como el reciclaje y la correcta eliminación de residuos biomédicos y químicos.

VII. Difusión e introducción esperada de la tecnología

Se prevé una baja velocidad de difusión de la tecnología evaluada, condicionada por diversos factores. En primer lugar, la infraestructura tecnológica requerida, como la plataforma LC-MS/MS utilizada en la mayoría de los estudios incluidos en la revisión panorámica, no está ampliamente disponible en los laboratorios clínicos de muchos hospitales terciarios. Esta limitación tecnológica supone una barrera significativa para su implementación generalizada.

Además, los paneles diagnósticos propuestos aún se encuentran en una fase de validación preliminar, y los resultados disponibles requieren ser confirmados en estudios con un mayor tamaño muestral. La falta de evidencia sólida y generalizable sobre su precisión diagnóstica limita, por el momento, su incorporación en la práctica clínica habitual.

VIII. Investigación en curso

La búsqueda de estudios en curso fue realizada por el documentalista (RP) en las bases de datos ClinicalTrials.gov e *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP). Esta búsqueda se realizó tanto a través de Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) como mediante sus propias plataformas. Adicionalmente, se hizo la búsqueda en PROSPERO para identificar RS en proceso.

La búsqueda, realizada el 3 de marzo de 2025, identificó un total de 90 estudios, de los cuales 2 parecían cumplir con los criterios de inclusión de la presente revisión panorámica: uno corresponde a un protocolo de RS, y el otro a un ensayo clínico en curso, aunque su estado actual es desconocido.

En la Tabla 4 se presentan las características principales de estos 2 estudios en curso.

Tabla 4. Características de los estudios en curso identificados

Autor Año Número de registro	Objetivo primario	PCC	Diseño del estudio	IP Localiza- ción	Estado y fecha prevista de finalización
Maria Carolina Mussi 2020 CRD42020211900	Determinar cuál es la especificidad y sensibilidad de los biomarcadores presentes en la orina, saliva y sangre en comparación con el LCR en personas con EA y DCL	Población: EA y DCL Concepto: biomarcadores presentes en la orina, saliva y sangre	Protocolo RS	Federal University of Western Bahia, Brasil	Planificada o en curso
Jocelyn A Allgood 2017 NCT03136679	Identificar biomarcadores metabólicos en plasma y orina que puedan distinguir a los sujetos normales o con DCL de los sujetos con diferentes grados de gravedad de la EA.	Población: EA y DCL Concepto: biomarcadores presentes en plasma y orina	ECA	Baylor Research Institute	Estado desconocido, 2022

Abreviaturas: EA: Enfermedad de Alzheimer; DCL: Deterioro cognitivo leve; LCR: Líquido cefalorraquídeo; PCC: Población, concepto, contexto; RS: Revisión sistemática; EECC: Ensayo clínico aleatorizado

VIII.1 Guías y directrices

En el contexto del SNS de España, la principal referencia para el manejo y diagnóstico de los pacientes con EA y DCL son las “Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología de 2018” (5). Adicionalmente, tal como se mencionó en la sección Tecnología complementario o alternativa en uso actual, en 2024 se han actualizado los criterios diagnósticos de la EA por parte del IWG (31) y del NIA-AA (32). Sin embargo, estas actualizaciones aún están pendientes de implementación progresiva dentro del SNS.

IX. Puntos clave

- Se ha realizado una revisión panorámica de la literatura científica publicada sobre paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria para el diagnóstico precoz del DCL y la EA, incluyendo el análisis de aspectos económicos, organizativos, sociales, éticos, legales, políticos, culturales y medioambientales asociados a su implementación.
- Se han identificado 8 estudios con diseño observacional que proponen paneles diagnósticos de proteómica en orina para el diagnóstico precoz del DCL y la EA.
- En cuanto a la tecnología utilizada, 6 estudios han utilizado LC-MS/MS, y 2 han utilizado técnicas inmunológicas. El análisis de la proteómica se realizó mediante algoritmos de IA y aprendizaje automático (IA-ML) en 4 estudios, y con métodos basados en estadística clásica en los otros 4.
- Respecto a la utilidad diagnóstica, 4 estudios reportaron una buena capacidad discriminativa (AUC), y uno de ellos, una capacidad excelente en la cohorte de entrenamiento. De estos 4 estudios, en 2 se realizó la comparativa de pacientes con DCL frente a pacientes con desarrollo cognitivo normal, y en otros 2 estudios se realizó la comparativa de EA frente a pacientes con desarrollo cognitivo normal. Otro estudio presentó un panel con capacidad discriminativa aceptable, en el que se incluyó la comparativa de pacientes con DCL frente a pacientes con desarrollo cognitivo normal, la comparativa de pacientes con EA frente a pacientes con desarrollo cognitivo normal y la comparativa de pacientes con DCL frente a pacientes con EA. Finalmente, en 3 estudios no se evaluó la capacidad discriminativa.
- Entre las principales limitaciones se identificaron: tamaño muestral reducido, baja validez externa, falta de seguimiento longitudinal, variabilidad en los datos de proteómica y ausencia de verificación cruzada en otros fluidos biológicos.
- Se requieren estudios adicionales con mayor tamaño de muestra, multicéntricos y longitudinales, que evalúen la dinámica de los biomarcadores urinarios, incorporen procedimientos estandarizados de análisis y validación cruzada con otros tipos de muestras

- Es necesario generar evidencia adicional sobre el impacto económico, organizativo, ético, social, legal, político, cultural y medioambiental de la implementación de estos paneles diagnósticos en el contexto del sistema sanitario.

X. Bibliografía

1. Organization World Health. Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-the-public-health-response-to-dementia-2017---2025>.
2. Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(1):172-86.
3. Krishnamurthy HK, Jayaraman V, Krishna K, Wang T, Bei K, Chandalath C, et al. An overview of the genes and biomarkers in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. 2025;104:102599.
4. Small GW, Rabins PV, Barry PP, Buckholtz NS, DeKosky ST, Ferris SH, et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *Jama*. 1997;278(16):1363-71.
5. Sociedad Española de Neurología. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. 2018.
6. Petersen RC, Aisen P, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, Knopman DS, et al. Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease in the community. *Ann Neurol*. 2013;74(2):199-208.
7. Lozupone M, Panza F. Impact of apolipoprotein E isoforms on sporadic Alzheimer's disease: beyond the role of amyloid beta. *Neural Regen Res*. 2024;19(1):80-3.
8. Aslam MM, Fan KH, Lawrence E, Bedison MA, Snitz BE, DeKosky ST, et al. Genome-wide analysis identifies novel loci influencing plasma apolipoprotein E concentration and Alzheimer's disease risk. *Mol Psychiatry*. 2023;28(10):4451-62.
9. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud, Estrategia aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. 2016.
10. Liu E, Zhang Y, Wang JZ. Updates in Alzheimer's disease: from basic research to diagnosis and therapies. *Transl Neurodegener*. 2024;13(1):45.
11. Holsinger T, Deveau J, Boustani M, Williams JW, Jr. Does this patient have dementia? *Jama*. 2007;297(21):2391-404.
12. Galvin JE, Roe CM, Powlishta KK, Coats MA, Muich SJ, Grant E, et al. The AD8: a brief informant interview to detect dementia. *Neurology*. 2005;65(4):559-64.
13. Sabbagh MN, Lue LF, Fayard D, Shi J. Increasing Precision of Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease Using a Combined Algorithm Incorporating Clinical and Novel Biomarker Data. *Neurol Ther*. 2017;6(Suppl 1):83-95.
14. Zhang J, Zhang Y, Wang J, Xia Y, Chen L. Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):211.
15. European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 15.4.2025 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "LEQEMBI - Lecanemab", a medicinal product for human use. 2025.
16. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología*. 2017;32(8):523-32.

17. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS). Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.; 2010.
18. Luck T, Luppá M, Briel S, Riedel-Heller SG. Incidence of mild cognitive impairment: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29(2):164-75.
19. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Plan integral de Alzheimer y otras Demencias. 2019.
20. Stephan BC, Matthews FE, McKeith IG, Bond J, Brayne C. Early cognitive change in the general population: how do different definitions work? *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(10):1534-40.
21. Busse A, Bischof J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC. Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *Br J Psychiatry*. 2003;182:449-54.
22. Rodríguez-Sánchez E, Mora-Simón S, Patino-Alonso MC, García-García R, Escribano-Hernández A, García-Ortiz L, et al. Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study. *BMC Neurol*. 2011;11:147.
23. Organization World Health. World Health Statistics. Monitoring health for SDGs, Sustainable Development Goals. 2024.
24. Instituto Nacional de Estadística. Estadística de defunciones según la causa de muerte. 2023.
25. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report. Disponible en: www.alzint.org/reports-resources
26. Confederación Española de Asociaciones de Familiares de Personas con Alzheimer y Otras Demencias. El cuidador en España. Contexto actual y perspectivas de futuro. Propuestas de intervención. 2016.
27. Coduras A, Rabasa I, Frank A, Bermejo-Pareja F, López-Pousa S, López-Arrieta JM, et al. Prospective one-year cost-of-illness study in a cohort of patients with dementia of Alzheimer's disease type in Spain: the ECO study. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(2):601-15.
28. Lopez-Bastida J, Serrano-Aguilar P, Perestelo-Perez L, Oliva-Moreno J. Social-economic costs and quality of life of Alzheimer disease in the Canary Islands, Spain. *Neurology*. 2006;67(12):2186-91.
29. López-Pousa S, Garre-Olmo J, Turon-Estrada A, Hernández F, Expósito I, Lozano-Gallego M, et al. [Cost relation between severity of Alzheimer's disease and cognitive and functional impairment]. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(20):767-72.
30. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-44.
31. Dubois B, Villain N, Schneider L, Fox N, Campbell N, Galasko D, et al. Alzheimer Disease as a Clinical-Biological Construct-An International Working Group Recommendation. *JAMA Neurol*. 2024;81(12):1304-11.
32. 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;20(8):5143-69.
33. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56(3):303-8.
34. Andersen E, Casteigne B, Chapman WD, Creed A, Foster F, Lapins A, et al. Diagnostic biomarkers in Alzheimer's disease. *Biomarkers in Neuropsychiatry*. 2021;5:100041.

35. Hartmann S, Ledur Kist TB. A review of biomarkers of Alzheimer's disease in noninvasive samples. *Biomark Med.* 2018;12(6):677-90.
36. Rajendran K, Krishnan UM. Biomarkers in Alzheimer's disease. *Clin Chim Acta.* 2024;562:119857.
37. Yao F, Hong X, Li S, Zhang Y, Zhao Q, Du W, et al. Urine-Based Biomarkers for Alzheimer's Disease Identified Through Coupling Computational and Experimental Methods. *J Alzheimers Dis.* 2018;65(2):421-31.
38. Nam D, Lee JY, Lee M, Kim J, Seol W, Son I, et al. Detection and Assessment of α -Synuclein Oligomers in the Urine of Parkinson's Disease Patients. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(3):981-91.
39. Wang C, Cui Y, Yang J, Zhang J, Yuan D, Wei Y, et al. Combining serum and urine biomarkers in the early diagnosis of mild cognitive impairment that evolves into Alzheimer's disease in patients with the apolipoprotein E ϵ 4 genotype. *Biomarkers.* 2015;20(1):84-8.
40. Luan H, Liu LF, Meng N, Tang Z, Chua KK, Chen LL, et al. LC-MS-based urinary metabolite signatures in idiopathic Parkinson's disease. *J Proteome Res.* 2015;14(1):467-78.
41. Puranik N, Yadav D, Yadav SK, Chavda VK, Jin JO. Proteomics and Neurodegenerative Disorders: Advancements in the Diagnostic Analysis. *Curr Protein Pept Sci.* 2020;21(12):1174-83.
42. Bougea A, Gourzis P. Biomarker-Based Precision Therapy for Alzheimer's Disease: Multidimensional Evidence Leading a New Breakthrough in Personalized Medicine. *J Clin Med.* 2024;13(16).
43. Bramer WM, Giustini D, de Jonge GB, Holland L, Bekhuis T. De-duplication of database search results for systematic reviews in EndNote. *J Med Libr Assoc.* 2016;104(3):240-3.
44. Peters MDJ, Marnie C, Tricco AC, Pollock D, Munn Z, Alexander L, et al. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBMI Evid Synth.* 2020;18(10):2119-26.
45. Pollock D, Davies EL, Peters MDJ, Tricco AC, Alexander L, McInerney P, et al. Undertaking a scoping review: A practical guide for nursing and midwifery students, clinicians, researchers, and academics. *J Adv Nurs.* 2021;77(4):2102-13.
46. Cai Y, Chen T, Liu J, Yu B, Fan Y, Su J, et al. Surface protein profiling and subtyping of extracellular vesicles in body fluids reveals non-CSF biomarkers of Alzheimer's disease. *J Extracell Vesicles.* 2024;13(4):e12432.
47. Hällqvist J, Pinto RC, Heywood WE, Cordey J, Foulkes AJM, Slattery CF, et al. A Multiplexed Urinary Biomarker Panel Has Potential for Alzheimer's Disease Diagnosis Using Targeted Proteomics and Machine Learning. *Int J Mol Sci.* 2023;24(18).
48. Saiyed N, Yilmaz A, Vishweswariah S, Maiti AK, Ustun I, Bartolone S, et al. Urinary Cytokines as Potential Biomarkers of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *J Alzheimers Dis Rep.* 2023;7(1):649-57.
49. Chen R, Yi Y, Xiao W, Zhong B, Zhang L, Zeng Y. Urinary protein biomarkers based on LC-MS/MS analysis to discriminate vascular dementia from Alzheimer's disease in Han Chinese population. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1070854.
50. Wang Y, Sun Y, Jia S, Qiao Y, Zhou Z, Shao W, et al. Identification of novel diagnostic panel for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: findings based on urine proteomics and machine learning. *Alzheimers Res Ther.* 2023;15(1):191.
51. Watanabe Y, Hirao Y, Kasuga K, Kitamura K, Nakamura K, Yamamoto T. Urinary proteome profiles associated with cognitive decline in community elderly residents-A pilot study. *Front Neurol.* 2023;14:1134976.
52. Watanabe Y, Hirao Y, Kasuga K, Tokutake T, Semizu Y, Kitamura K, et al. Molecular Network Analysis of the Urinary Proteome of Alzheimer's Disease Patients. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2019;9(1):53-65.

53. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73.
54. Peters M, Godfrey C, McInerney P, Munn Z, Tricco A, Khalil H. Scoping reviews. In: Aromataris E, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z, editors. *JBIR Manual for Evidence Synthesis*. 2024 ed: JBI; 2020.

XI. Anexos

XI.1 Anexo 1. Estrategia de la búsqueda

A continuación, se describe la estrategia de la búsqueda bibliográfica realizada para cada una de las bases de datos consultadas y los resultados obtenidos.

Estrategia de búsqueda en la base de datos OVID (Medline / PubMed)

Fecha de realización: 17.02.2025. Resultados: 136.

Tabla A1. Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos OVID (Medline / PubMed).

#	Búsqueda	Resultados
1	exp Alzheimer Disease/	131.107
2	cognitive dysfunction/	45.189
3	((cognitive or mental) adj3 (dysfunction* or impairment* or disorder* or decline* or deterioration*)) or mci).ab,tf.	246.776
4	1 or 2 or 3	355.391
5	exp biomarkers/	936.938
6	exp proteomics/	78.076
7	(biomarker* or ((clinical or surrogate or biologic*) adj3 marker*)).ab,kf,ti.	537.952
8	"proteomic*".ab,kf,ti.	125.096
9	5 or 6 or 7 or 8	1.367.077
10	4 and 9	31.232
11	urine/	38.330
12	exp Urinary Tract/	482.343
13	(urine or urinary or urinal*).ab,kf,ti.	578.709
14	11 or 12 or 13	975.753
15	exp Diagnostic Tests, Routine/	15.652
16	exp Reagent Kits, Diagnostic/	21.225
17	exp Diagnostic Techniques, Urological/	147.767
18	(panel? or test? or kit?).ab,kf,ti.	2.912.539
19	or/15-18	3.058.913
20	10 and 14 and 19	136

Estrategia de búsqueda en la base de datos EMBASE

Fecha de realización: 17.02.2025. Resultados: 470.

Tabla A2. Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos EMBASE.

#	Búsqueda	Resultados
1	'alzheimer disease'/de OR 'mild cognitive impairment'/de	294.782
2	((((cognitive OR mental) NEAR/3 (dysfunction* OR impairment* OR disorder* OR decline* OR deterioration*)):ti,ab) OR mci:ti,ab	356.924
3	#1 OR #2	575.874
4	'biological marker'/de OR 'proteomics'/exp	653.881
5	biomarker*:ti,ab OR (((clinical OR surrogate OR biologic*) NEAR/3 marker*):ti,ab)	753.904
6	proteomic*:ti,ab	151.575
7	#4 OR #5 OR #6	1.058.733
8	'urine'/de OR 'urinary tract'/exp	842.692
9	urine:ti,ab OR urinary:ti,ab OR urinal*:ti,ab	805.604
10	#8 OR #9	1.411.535
11	'diagnostic test'/exp OR 'diagnostic procedure'/exp OR 'diagnostic kit'/exp	23.599.965
12	panel\$:ti,ab OR test\$:ti,ab OR kit\$:ti,ab	4.156.942
13	#11 OR #12	24.722.071
14	#3 AND #7 AND #10 AND #13	711
15	#14 NOT ((conference abstract)/lim OR [editorial]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [preprint]/lim)	470

Estrategia de búsqueda en la base de datos Cochrane Library

Fecha de realización: 17.02.2025. Resultados: 97.

Tabla A3. Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos Cochrane Library.

#	Búsqueda	Resultados
1	[mh "Alzheimer Disease"]	5.548
2	[mh ^"cognitive dysfunction"]	4.302
3	((((cognitive:ti,ab OR mental:ti,ab) NEAR/3 (dysfunction*:ti,ab OR impairment*:ti,ab OR disorder*:ti,ab OR decline*:ti,ab OR deterioration*:ti,ab)) OR mci:ti,ab)	36.721
4	#1 or #2 or #3	41.613
5	[mh biomarkers]	32.342
6	[mh proteomics]	352
7	(biomarker*:ti,ab,kw OR ((clinical:ti,ab,kw OR surrogate:ti,ab,kw OR biologic*:ti,ab,kw) NEAR/3 marker*:ti,ab,kw))	65.429
8	proteomic*:ti,ab,kw	1.777

Tabla A3. Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos Cochrane Library (continuación).

#	Búsqueda	Resultados
9	{OR #5-#8}	73.119
10	[mh ^urine]	806
11	[mh "Urinary Tract"]	7.875
12	(urine:ti,ab,kw OR urinary:ti,ab,kw OR urinal*:ti,ab,kw)	93.202
13	{OR #10-#12}	96.843
14	[mh "Diagnostic Tests, Routine"]	385
15	[mh "Reagent Kits, Diagnostic"]	372
16	[mh "Diagnostic Techniques, Urological"]	8.419
17	(panel?:ti,ab,kw OR test?:ti,ab,kw OR kit?:ti,ab,kw)	447.920
18	{OR #14-#17}	453.868
19	#4 and #9 and #13 and #18	97

Estrategia de búsqueda en la base de datos Web of Science

Fecha de realización: 17.02.2025. Resultados: 141.

Tabla A4. Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos Web of Science.

#	Búsqueda	Resultados
1	TS=(((((cognitive OR mental) NEAR/3 (dysfunction* OR impairment* OR disorder* OR decline* OR deterioration*)) OR mci))	326.458
2	TS=(biomarker* OR ((clinical OR surrogate OR biologic*) NEAR/3 marker*) OR proteomic*)	791.842
3	TS=(urine OR urinary OR urinal*)	625.960
4	TS=(panel\$ OR test\$ OR kit\$)	7.020.667
5	#4 AND #3 AND #2 AND #1	141

Estrategia de búsqueda en la base de datos Epistemonikos

Fecha de realización: 17.02.2025. Resultados: 100.

Tabla A5. Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos Epistemonikos.

#	Búsqueda	Resultados
1	(title:((((cognitive OR mental) AND (dysfunction* OR impairment* OR disorder* OR decline* OR deterioration*)) OR mci) AND (biomarker* OR ((clinical OR surrogate OR biologic*) OR proteomic*) AND (urine OR urinary OR urinal*) AND (panel* OR test* OR kit*)) OR abstract:((((cognitive OR mental) AND (dysfunction* OR impairment* OR disorder* OR decline* OR deterioration*)) OR mci) AND (biomarker* OR ((clinical OR surrogate OR biologic*) AND marker*) OR proteomic*) AND (urine OR urinary OR urinal*) AND (panel* OR test* OR kit*))))	100

Estrategia de búsqueda en la base de datos INAH TA

Fecha de realización: 17.02.2025. Resultados: 1.

Tabla A6. Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos International HTA Database.

#	Búsqueda	Resultados
1	((((cognitive OR mental) AND (dysfunction* OR impairment* OR disorder* OR decline* OR deterioration*)) OR mci) AND (biomarker* OR ((clinical OR surrogate OR biologic*) AND marker*)) OR proteomic*) AND (urine OR urinary OR urinal*) AND (panel* OR test* OR kit*))	1

Estrategia de búsqueda en la base de datos BRISA

Fecha de realización: 17.02.2025. Resultados: 0.

Tabla A7. Estrategia de la búsqueda bibliográfica para la base de datos BRISA.

#	Búsqueda	Resultados
1	((((cognitive OR mental) AND (dysfunction* OR impairment* OR disorder* OR decline* OR deterioration*)) OR mci) AND (biomarker* OR ((clinical OR surrogate OR biologic*) AND marker*)) OR proteomic*) AND (urine OR urinary OR urinal*) AND (panel* OR test* OR kit*))	0

XI.2 Anexo 2. Tabla población, concepto y contexto

Para la realización de la presente ficha de evaluación de TNYE se ha realizado una revisión panorámica de la literatura científica se realizó siguiendo las recomendaciones de Peters et al. (44), Pollock et al. (45) y la declaración PRISMA-ScR (53), conforme a metodología establecida en el *Joanna Briggs Institute (JBI) Manual for Evidence Synthesis* (54), específicamente en el capítulo *Chapter 10 “Scoping reviews”*. Para ello, y para seleccionar los criterios de inclusión y exclusión, se ha diseñado la siguiente pregunta de investigación según el formato PCC (población, concepto y contexto)

Tabla A8. Criterios de inclusión y exclusión según formato PCC

Población	
Mujeres y hombres mayores de 18 años con sospecha de DCL y EA.	Pacientes menores de edad (<18 años) o con otras enfermedades neurodegenerativas distintas a la EA y DCL (ej. enfermedad de Párkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, etc.).
Concepto	
Paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria desarrollados para el diagnóstico precoz del DCL y EA.	Publicaciones que analicen paneles diagnósticos no basados en proteómica (metabólica, y otros biomarcadores no proteicos); publicaciones que analicen la presencia de un solo biomarcador proteico; publicaciones que analicen la presencia de un solo biomarcador no proteico.

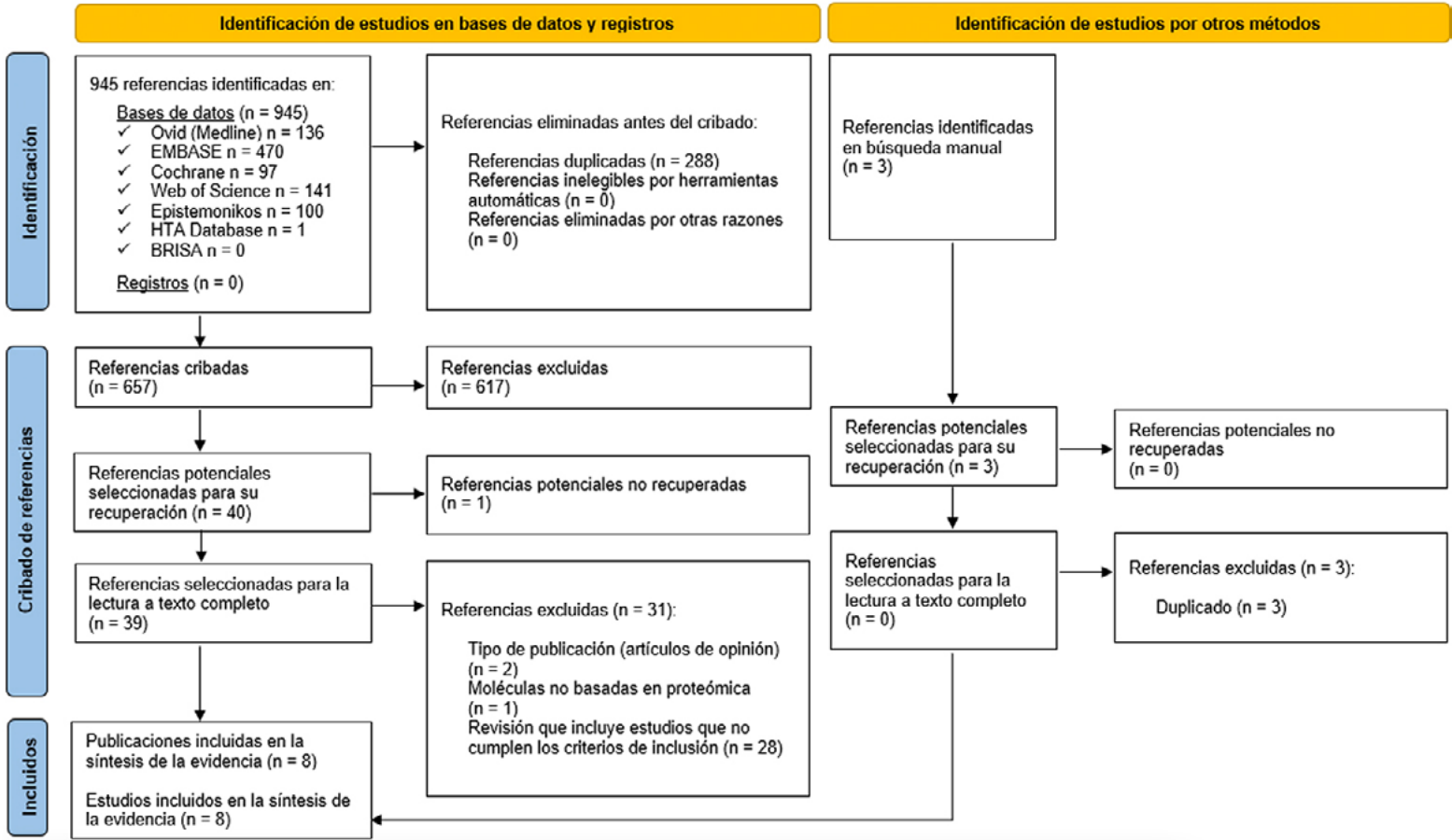
Tabla A8. Criterios de inclusión y exclusión según formato PCC (continuación)

Contexto	
Ámbito asistencial: atención especializada.	Ámbito asistencial: Atención Primaria
Ámbito geográfico: sin restricción.	Ámbito geográfico: Sin restricciones
Medidas de resultado	
<ul style="list-style-type: none">Nombre y características principales de los paneles diagnósticos basados en proteómica urinaria:<ul style="list-style-type: none">Tecnología utilizadaMétodo de análisisProteínas del panel diagnóstico según población evaluadaEvidencia disponible sobre los paneles diagnósticos identificados principalmente en términos de eficacia o efectividad, a través de medidas de precisión diagnóstica como el área bajo la curva ROC (AUC), y la sensibilidad. Asimismo, datos relacionados con la seguridad del procedimiento diagnóstico.Aspectos económicos.Aspectos organizativos, éticos, sociales, legales, políticos, culturales y medioambientales.	Ausencia de las medidas de resultado anteriormente descritas.
Diseño	
Revisiones panorámicas, revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA), informes de ETS, estudios primarios priorizando, por orden, los ensayos controlados aleatorizados (ECA), estudios observacionales longitudinales prospectivos, estudios observacionales transversales de cohortes prospectivos, estudios cualitativos, evaluaciones económicas y revisiones narrativas. Se valorará la inclusión de literatura gris (informes, guías de práctica clínica y manuales técnicos).	Libro o sección de libro, publicaciones o comentarios en blogs, artículos de opinión, cartas al editor. Estudios y publicaciones escritas en idiomas diferentes al castellano, al catalán o al inglés en caso de que su traducción no esté disponible o que los autores de dichos estudios no puedan ser contactados.
Idioma de la publicación	
Catalán, español o inglés.	Idiomas distintos al catalán, español o inglés.
Fecha de publicación	
Sin límite temporal	NA

Abreviaturas: AUC: *Area under the curve*; DCL: Deterioro cognitivo leve; EA: Enfermedad de Alzheimer; ETS: Evaluación de tecnologías sanitarias; MA: Metaanálisis; ECA: Ensayos clínicos aleatorizados.

XI.3 Anexo 3. Diagrama de flujo de la selección de estudios incluidos

Figura A 1 Diagrama de flujo PRISMA con la selección de las referencias recuperadas en la búsqueda bibliográfica sistemática realizada.



XI.4 Anexo 4. Referencias excluidas tras lectura a texto completo y motivo de exclusión

Tabla A9. Listado de las publicaciones obtenidas en la búsqueda bibliográfica sistemática excluidas de la evaluación tras su lectura a texto completo, junto con el motivo de su exclusión

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo de exclusión
1	Aluise, C.; et al. Peptides and proteins in plasma and cerebrospinal fluid as biomarkers for the prediction, diagnosis, and monitoring of therapeutic efficacy of Alzheimer's disease. <i>Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease</i> 2008;1782(10):549-558	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión
2	An, M.; et al. Urinary Biomarkers of Brain Diseases. <i>Genomics Proteomics Bioinformatics</i> . 2015 Dec;13(6):345-54.	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión
3	Armenta-Castro, A.; et al. Urine biomarkers for Alzheimer's disease: A new opportunity for wastewater-based epidemiology? <i>Environment International</i> 2024;184	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión
4	Ausó, E.; et al. Biomarkers for alzheimer's disease early diagnosis <i>Journal of Personalized Medicine</i> 2020;10(3):1-27	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión
5	Bougea, A.; Biomarker-Based Precision Therapy for Alzheimer's Disease: Multidimensional Evidence Leading a New Breakthrough in Personalized Medicine. <i>Journal of Clinical Medicine</i> 2024;13(16)	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión
6	Butcher, J. Urine tests for Alzheimer's disease-are they fool's gold? <i>Lancet Neurology</i> 2007;6(2):106-107	Diseño del estudio
7	Cheng, Q.; et al. Biomarkers of synaptic degeneration in Alzheimer's disease. <i>Ageing Research Reviews</i> 2025;104	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión
8	Chimthanawala, N. Non-invasive Biomarkers for Early Detection of Alzheimer's Disease: a New-Age Perspective. <i>Molecular Neurobiology</i> 2024;61(1):212-223	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión
9	Couderc, R. In search of biological markers for Alzheimer's disease. <i>Annales de Biologie Clinique</i> 2000;58(5):581-593	Idioma de la publicación
10	Dabbaghi, K. G.; et al. The Use of Artificial Intelligence in the Management of Neurodegenerative Disorders; Focus on Alzheimer's Disease. <i>Galen Medical Journal</i> 2023;12	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión
11	Fatima, H.; et al. Breakthroughs in Alzheimer's Research: A Path to a More Promising Future? <i>Annals of Neurosciences</i> 2024;31(1):63-70	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión
12	Gao, Y. Now is the time to test early urinary biomarkers in large-scale human samples. <i>Science China. Life sciences</i> 2019;62(6):851-853	Diseño del estudio
13	Gong, X.; et al. Is liquid biopsy mature enough for the diagnosis of Alzheimer's disease? <i>Frontiers in Aging Neuroscience</i> 2022;14	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión

Tabla A9. Listado de las publicaciones obtenidas en la búsqueda bibliográfica sistemática excluidas de la evaluación tras su lectura a texto completo, junto con el motivo de su exclusión (continuación)

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo de exclusión
14	Gozes, I. Specific protein biomarker patterns for Alzheimer's disease: improved diagnostics in progress. EPMA Journal 2017;8(3):255-259	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión
15	Gunes, S.; et al. Biomarkers for Alzheimer's Disease in the Current State: A Narrative Review. International Journal of Molecular Sciences 2022;23(9)	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión
16	Hartmann, S.; et al. A review of biomarkers of Alzheimer's disease in noninvasive samples. Biomarkers in Medicine 2018;12(6):677-690.	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión
17	Hrubešová, K.; et al. Search for biomarkers of Alzheimer's disease: Recent insights, current challenges and future prospects. Clinical Biochemistry 2019;72():39-51	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión
18	Jourdi, G.; et al. Soluble p75 neurotrophic receptor as a reliable biomarker in neurodegenerative diseases: What is the evidence? Neural Regeneration Research 2024;19(3):536-541	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión
19	Jung, D. H.; et al. Non-Invasive Nasal Discharge Fluid and Other Body Fluid Biomarkers in Alzheimer's Disease. Pharmaceutics 2022;14(8)	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión
20	Krishnamurthy, H. K.; et al. An overview of the genes and biomarkers in Alzheimer's disease. Ageing Research Reviews 2025;104	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión
21	Lausted, C.; et al. Systems approach to neurodegenerative disease biomarker Discovery. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2014;54():457-481	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión
22	Lönneborg, A. Biomarkers for Alzheimer disease in cerebrospinal fluid, urine, and blood. Molecular Diagnosis and Therapy 2008;12(5):307-320	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión
23	Martínez-Rivera, M.; et al. Biomarkers for Alzheimer's disease and other neurodegenerative dementias. Archivos de Medicina 2008;4(3)	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión
24	Menne, F.; Diagnose it yourself: Will there be a home test kit for Alzheimer's disease? Neurodegenerative Disease Management 2021;11(2):167-176	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión
25	Pomilio, A. B.; Uncommon Noninvasive Biomarkers for the Evaluation and Monitoring of the Etiopathogenesis of Alzheimer's Disease. Current Pharmaceutical Design 2022;28(14):1152-1169	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión
26	Puranik, N.; et al. Proteomics in neurodegenerative disease. Current Protein and Peptide Science 2020;21(12):1174-1183	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión

Tabla A9. Listado de las publicaciones obtenidas en la búsqueda bibliográfica sistemática excluidas de la evaluación tras su lectura a texto completo, junto con el motivo de su exclusión (continuación)

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo de exclusión
27	Rajendran, K.; et al. Biomarkers in Alzheimer's disease. Clinica Chimica Acta 2024;562	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión
28	Verma, R. K.; et al. An Insight into the Role of Artificial Intelligence in the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. Drug Targets 2022;21(10):901-912	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión
29	Zhang, J.; et al. Accuracy of urinary AD7c-NTP for diagnosing Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Journal of Alzheimer's Disease 2014;40(1):153-9	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión
30	Zhang, Q.; et al. An observation study of urinary biomarker exploratory in Alzheimer's disease using high-resolution mass spectrometry. Biomedical Chromatography 2022;36(9)	Estudio con resultados no basados en proteómica
31	Zürbig, P.; et al. Use of proteomic methods in the analysis of human body fluids in Alzheimer Research. Electrophoresis 2012;33(24):3617-3630	Revisión narrativa que incluye estudios primarios que no cumplen los criterios de inclusión

