

Biomarcadores en el diagnóstico temprano de las enfermedades neurodegenerativas

Biomarkers in the early diagnosis of neurodegenerative diseases

¹ Deisy Nataly Castro Jácome  <https://orcid.org/0009-0004-4620-7688>

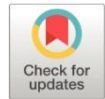
Universidad Técnica de Ambato (UTA), Ambato, Ecuador
Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Laboratorio Clínico

dcastro5675@uta.edu.ec

² Carlos Fernando Yauli Flores  <https://orcid.org/0000-0001-7429-4361>

Genomic Medical, Laboratorio Clínico y Centro de Especialidades Médicas, Ambato, Ecuador

cf.yauli@uta.edu.ec



Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 12/10/2024

Revisado: 10/11/2024

Aceptado: 03/12/2024

Publicado: 20/12/2024

DOI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v7i4.1.3219>

Cítese: Castro Jácome, D. N., & Yauli Flores, C. F. (2024). Biomarcadores en el diagnóstico temprano de las enfermedades neurodegenerativas. *Anatomía Digital*, 7(4.1), 41-65. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v7i4.1.3219>



ANATOMÍA DIGITAL, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>

La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) www.celibro.org.ec

Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 International. Copia de la licencia: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

Palabras claves:

enfermedades
neurodegenerativas;
Alzheimer;
Parkinson; ELA;
Huntington;
Biomarcadores.

Resumen

Introducción. las enfermedades neurodegenerativas hacen referencia a un conjunto heterogéneo de trastornos cuyo inicio es desconocido y que afectan de forma progresiva a la degeneración de circuitos neuronales, como consecuencia una pérdida progresiva de funciones como la memoria, el movimiento y el habla. El Alzheimer, el Parkinson, Esclerosis Lateral Amiotrófica y Huntington son ejemplos comunes de estas enfermedades. El Alzheimer es causada por la acumulación de beta amiloide dando lugar a la formación de placas que dañan las neuronas, Parkinson se da una degeneración progresiva de las neuronas en una región específica del cerebro llamada sustancia negra. Esclerosis Lateral Amiotrófica caracterizada por la degeneración selectiva de las neuronas motoras, lo que conduce a debilidad muscular y Huntington afecta principalmente a una región del cerebro llamada estriado. **Objetivos:** investigar y evaluar el impacto y la eficacia de los biomarcadores en el diagnóstico temprano de las enfermedades neurodegenerativas. **Metodología:** Para la redacción se basó en una metodología rigurosa en la revisión bibliográfica, en la que se priorice la transparencia en la presentación de la información. Todas las fuentes consultadas fueron debidamente citadas y referenciadas, dando seguridad de la trazabilidad de los datos y la posibilidad de verificar la información. **Resultados:** los biomarcadores en la detección temprana de enfermedades neurodegenerativas permiten detectar alteraciones antes de que aparezcan los síntomas clínicos, de tal modo que facilite la elección de tratamientos efectivos, el seguimiento de la enfermedad y la personalización de las terapias. El presente artículo revisa de manera exhaustiva información actualizada sobre los distintos tipos de biomarcadores de las patologías neurodegenerativas para poder brindar una nueva panorámica acerca de las mismas. **Conclusiones:** Los biomarcadores en su rol actual y futuro se considera una herramienta importante para la detección temprana de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, Parkinson, Esclerosis Lateral Amiotrófica y Huntington, debido a que permite identificar proteínas anormales específicas de cada patología en fluidos como el líquido cefalorraquídeo, sangre o tejidos,

otorgando un mayor grado de especificidad que contribuye de forma significativa en la calidad de vida de los pacientes. **Área de estudio general:** Ciencias de la Salud. **Área de estudio específica:** Laboratorio clínico. **Tipo de estudio:** Revisión Bibliográfica.

Keywords:

neurodegenerative diseases;
Alzheimer;
Parkinson;
Amyotrophic lateral sclerosis;
Huntington;
Biomarkers.

Abstract

Introduction. Neurodegenerative diseases refer to a heterogeneous set of disorders whose onset is unknown, and which progressively affect the degeneration of neuronal circuits, resulting in a progressive loss of functions such as memory, movement, and speech. Alzheimer's, Parkinson's, Amyotrophic Lateral Sclerosis and Huntington's are common examples of these diseases. Alzheimer's is caused by the accumulation of amyloid beta leading to the formation of plaques that damage neurons, Parkinson's is a progressive degeneration of neurons in a specific region of the brain called the substantia nigra. Amyotrophic Lateral Sclerosis characterized by selective degeneration of motor neurons, leading to muscle weakness and Huntington's affects a region of the brain called the striatum. **Objectives:** To investigate and evaluate the impact and efficacy of biomarkers in the early diagnosis of neurodegenerative diseases. **Methodology:** The writing was based on a rigorous methodology in the bibliographic review, in which transparency is prioritized in the presentation of information. All the sources consulted were duly cited and referenced, providing assurance of the traceability of the data and the possibility of verifying the information. **Results:** Biomarkers in the early detection of neurodegenerative diseases allow detecting alterations before clinical symptoms appear, in such a way as to facilitate the choice of effective treatments, monitoring of the disease and the personalization of therapies. This article comprehensively reviews updated information on the several types of biomarkers of neurodegenerative pathologies to provide a new overview of them. **Conclusions:** Biomarkers in their current and future role are considered an important tool for the early detection of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, Amyotrophic Lateral Sclerosis and Huntington's, because they allow the identification of specific abnormal proteins of each

pathology in fluids such as cerebrospinal fluid, blood or tissues, providing a higher degree of specificity that contributes significantly to the quality of patients' lives. **General area of study:** Health Sciences. **Specific area of study:** Clinical laboratory. **Type of study:** Bibliographic Review.

1. Introducción

La detección temprana y el diagnóstico preciso de enfermedades neurodegenerativas son fundamentales para mejorar el pronóstico de los pacientes. Los profesionales de laboratorio clínico desempeñan un papel crucial en este proceso al identificar biomarcadores específicos, como la proteína tau, el beta-amiloide, microARNs u otros biomarcadores presentes en fluidos corporales, que permiten una detección precoz de enfermedades como Alzheimer, Parkinson, Esclerosis Lateral Amiotrófica y Huntington.

Además, la estratificación de riesgos basada en biomarcadores genéticos y la monitorización de la respuesta al tratamiento a través del uso temprano de estos biomarcadores contribuyen a una mejor toma de decisiones clínicas. La implementación de guías clínicas basadas en evidencia y la estandarización de los métodos de laboratorio garantizan la calidad y la coherencia de la atención a estos pacientes, acercándonos a una medicina de precisión en el campo de las enfermedades neurodegenerativas.

Las enfermedades neurodegenerativas al ser un conjunto de daños que presentan en el sistema nervioso central implican un gasto económico elevado y el uso de tratamientos específicos con el propósito de evitar la progresión estas enfermedades. El diagnóstico precoz es de gran relevancia, el uso de biomarcadores, herramientas biológicas que varían en origen y mecanismo de acción, permite detectar la presencia o ausencia o a su vez los cambios asociados a una enfermedad y representan una perspectiva diagnóstica valiosa.

En este contexto, el presente trabajo busca ofrecer una guía que evalúa el impacto y la eficacia de los biomarcadores utilizados en el diagnóstico precoz de las enfermedades neurodegenerativas al proporcionar una revisión exhaustiva de la literatura científica.

El objetivo de la presente investigación es investigar y evaluar el impacto y la eficacia de los biomarcadores en el diagnóstico temprano de las enfermedades neurodegenerativas.

· Describir la fisiopatología, las manifestaciones clínicas y la prevalencia de las principales enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer (EA), Parkinson (EP), Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) y Huntington.

- Analizar los diferentes tipos de biomarcadores utilizados en el diagnóstico temprano de enfermedades neurodegenerativas, incluyendo biomarcadores moleculares, de imagen, neurofisiológicos y basados en micro RNA.
- Determinar la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de los biomarcadores en el diagnóstico de diversas enfermedades neurodegenerativas.

2. Metodología

Para el desarrollo del estudio se realizó una revisión bibliográfica metódica en la que se incluyó artículos originales, de revisión, sistemáticos y metaanálisis. Estas fuentes permitieron mejorar nuestro conocimiento y comprensión de los amplios datos relacionados con nuestro tema de investigación.

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos de *PubMed*, *Scopus*, *Scielo*, *Elsevier*, *Science* tanto en idioma inglés como en español. Empleamos las siguientes palabras clave: "*Biomarkers*" AND " *neurodegenerative* " AND " *diseases* " AND "*Diagnostic*" combinándolas con operadores booleanos (AND, OR, NOT) que facilitaron la búsqueda.

Para garantizar la relevancia y actualidad de esta revisión, se incluirán exclusivamente artículos publicados en los últimos cinco años que provengan de fuentes ya mencionadas con información precisa y detallada, además de priorizar los estudios que empleen metodologías rigurosas y bien establecidas. De esta manera, se obtendrá una visión actualizada y confiable sobre el papel de los biomarcadores con relación a enfermedades neurodegenerativas.

Se descartaron fuentes no académicas y estudios realizados en animales. Para evitar redundancias, se eliminó los artículos que no aporten información novedosa, artículos de opinión u otros con perspectivas distintas.

Los estudios que cumplieron a cabalidad con los criterios de inclusión fueron revisados con el objetivo de evaluar su relevancia y pertinencia con nuestros objetivos de investigación para evaluar el impacto y la eficacia de los biomarcadores utilizados en el diagnóstico precoz de las enfermedades neurodegenerativas.

Para la redacción se basó en una metodología rigurosa en la revisión bibliográfica, en la que se priorice la transparencia en la presentación de la información. Todas las fuentes consultadas fueron debidamente citadas y referenciadas, dando seguridad de la trazabilidad de los datos y la posibilidad de verificar la información.

3. Resultados

Al ser una revisión bibliográfica, el presente artículo revisa de manera exhaustiva información actualizada sobre los distintos tipos de biomarcadores de las patologías neurodegenerativas para poder brindar una nueva panorámica acerca de las mismas.

3.1. Principales enfermedades neurodegenerativas

Los trastornos neurodegenerativos, son un grupo de enfermedades caracterizados por su progresión insidiosa y etiología desconocida que generan un impacto sociosanitario significativo. La evolución de estas enfermedades conlleva una pérdida progresiva de la autonomía (1), lo que demanda una reorganización de los roles familiares, sociales y de salud. La creciente prevalencia de estas patologías, asociada al envejecimiento poblacional y a los cambios en la estructura familiar, plantea un desafío para los sistemas de salud y asistencia social (2).

La clasificación de los trastornos neurodegenerativos es compleja debido a la coexistencia de múltiples síntomas y características clínicas mixtas (2), Sin embargo, comparten mecanismos básicos que conducen a la muerte de las neuronas (3), y la creciente incidencia de las demencias plantea un importante desafío de salud pública. El objetivo es mejorar el diagnóstico, desarrollar y administrar tratamientos efectivos y prevenir estas enfermedades a través de la identificación de factores de riesgo (4).

Entre las enfermedades neurodegenerativas más comunes se encuentran el Alzheimer, que es la causa más frecuente de demencia en mayores de 65 años, siendo un equivalente entre el 60% y el 70% de los casos (1, 5). La enfermedad de Parkinson por su parte tiene una prevalencia estimada de entre 100 a 250 casos por cada 100.000 habitantes¹. La Esclerosis Lateral Amiotrófica presenta una incidencia anual de entre 0.4 y 1.8 casos por cada 100.000 habitantes. Finalmente, la enfermedad de Huntington afecta entre 4 y 7 personas por cada 100.000 habitantes (1).

Las afecciones neurológicas representan una carga significativa para la salud global, siendo la principal causa de discapacidad y la segunda de mortalidad. La calidad de vida de los pacientes se ve severamente comprometida, y los costos asociados a estas enfermedades son elevados tanto a nivel individual como poblacional (5). El envejecimiento poblacional se erige como un factor de riesgo clave, lo que sugiere un aumento en la prevalencia de estas patologías en el futuro (6).

En el 2020 en Europa las enfermedades neurológicas representaron un gasto de un billón de euros (7), superior a otras enfermedades crónicas. En Colombia los gastos de atención médica anual por paciente fluctúan entre \$372.58 y \$1987.08. Sin embargo, solo el 16.5% de los pacientes tiene acceso a la atención médica, de tal modo que afecta la calidad de vida de los pacientes y a su vez genera un mayor gasto a largo plazo (8).

El diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas principalmente se basaba en síntomas y pruebas de laboratorio que son de gran relevancia al ofrecer un resultado prometedor si es realizado en etapas iniciales de la enfermedad, la genómica ha permitido identificar marcadores biológicos específicos para cada enfermedad (5). Estos marcadores con la evaluación clínica, los médicos pueden diagnosticar más temprano y personalizar los tratamientos (4). (ver tabla 1)

Tabla 1. Características de las principales enfermedades neurodegenerativas

Enfermedad	Zonas afectadas	Síntomas principales
Alzheimer	Hipocampo, corteza cerebral	Pérdida de memoria, desorientación, dificultades del lenguaje
Parkinson	Sustancia negra	Temblor, rigidez, bradicinesia
ELA	Médula espinal, bulbo raquídeo	Debilidad muscular progresiva, parálisis
Huntington	Cuerpo estriado	Movimientos involuntarios, deterioro cognitivo

Las enfermedades neurodegenerativas son un grupo de trastornos que se caracterizan por la degeneración progresiva de las células nerviosas en áreas específicas del cerebro. Cada enfermedad afecta a regiones distintas y produce síntomas característicos. El Alzheimer, por ejemplo, se asocia con la pérdida de memoria y dificultades cognitivas, mientras que el Parkinson se manifiesta principalmente con trastornos del movimiento. La ELA causa debilidad muscular progresiva y la enfermedad de Huntington se caracteriza por movimientos involuntarios y deterioro cognitivo. Estas enfermedades comparten la característica común de ser progresivas.

3.2. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer, la forma más común de demencia, descrita por primera vez por Alois Alzheimer a principios del siglo XX (9), es causada por la acumulación de una proteína llamada beta amiloide en las estructuras neocorticales y lóbulo temporal. Esta acumulación da lugar a la formación de placas amiloides por lo que ocasiona una pérdida masiva de neuronas acompañado de un deterioro en la función cerebral (10).

La edad es el principal factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer. A partir de los 65 años, el riesgo se eleva significativamente, hasta el 30% en personas mayores de 85 años (11). Con 50 millones de personas afectadas actualmente y una proyección de 152 millones para 2050, el costo global de esta enfermedad supera el billón de dólares anuales, motivo por el cual representa uno de los mayores problemas de salud pública del siglo XXI (9).

El Alzheimer ataca de manera selectiva a ciertas regiones del cerebro. El hipocampo sufre una atrofia severa que lleva a la pérdida de la memoria, desorientación y dificultades para aprender (9). Paralelamente, la corteza cerebral, responsable de funciones cognitivas superiores, también se ve afectada, dando lugar a problemas de lenguaje, planificación y de toma de decisiones. Estos déficits cognitivos se agravan a medida que la enfermedad progresa (10).

La metilación del ADN en la enfermedad de Alzheimer revela alteraciones en los patrones de metilación en genes específicos (como APOE y ANK1) así como en el genoma completo. Estos cambios han sido evidenciados a nivel celular como neuronas, astrocitos y células gliales y en regiones del cerebro. En este contexto al usar secuenciación de nueva generación fue posible la identificación de regiones del genoma, regiones intragénicas y promotores donde la 5hmC está diferencialmente metilada (10).

La metilación del ADN mitocondrial ha sido objeto de estudio, ya que se han observado alteraciones en el bucle D, lo que sugiere una posible disfunción mitocondrial en la enfermedad de Alzheimer. Aunque estos hallazgos son heterogéneos, refuerzan la idea de que la epigenética, y en particular la metilación del ADN desempeña un papel crucial en la patogénesis del Alzheimer. Posibilita nuevos enfoques para el desarrollo de biomarcadores y terapias oportunas para los pacientes que padecen esta patología (10).

El Alzheimer es una enfermedad compleja que involucra múltiples mecanismos bioquímicos, moleculares, celulares y estructurales interrelacionados. Entre estos se destacan la deposición de placas amiloides (A β), la formación de ovillos neurofibrilares (NFTs) debido a la hiperfosforilación de la proteína tau, la disfunción sináptica, y el desequilibrio de neurotransmisores que contribuyen a la progresión de la enfermedad (11).

Además, la neuroinflamación juega un papel clave con los receptores TLR que reconocen las placas amiloides y desencadenan una respuesta inflamatoria. También, mutaciones genéticas como las de APOE, presenilina 1 y 2 aumentan significativamente el riesgo de desarrollar EA. Otros mecanismos importantes incluyen la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) y la alteración de la autofagia, todos contribuyen conjuntamente a la progresión de la enfermedad (11).

En cuanto al diagnóstico, los biomarcadores juegan un rol fundamental para el diagnóstico y el inicio del tratamiento⁹, Entre los más relevantes se encuentran las imágenes PET de beta-amiloide y la proteína tau, que se utilizan para seleccionar pacientes y evaluar la eficacia de los tratamientos. Además, los biomarcadores sanguíneos, como p-tau217 y p-tau181, han demostrado ser útiles no solo para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer, sino también para diferenciarlo de otros trastornos neurodegenerativos (12).

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) se han convertido en una herramienta clave para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Al utilizar diferentes sustancias radiactivas, permite visualizar diversas estructuras y procesos cerebrales característicos de la patología (13). Por ejemplo, el FDG-PET mide la actividad metabólica del cerebro, en donde se muestra áreas con menor consumo de glucosa, lo que facilita la diferenciación entre Alzheimer y otras formas de demencia. De igual forma, el PET amiloide permite visualizar las placas amiloides, mientras que el PET tau se enfoca en detectar los ovillos neurofibrilares, ambos marcadores distintivos de la EA (13).

El PET tau se caracteriza por ser útil para predecir la progresión de la enfermedad en individuos con riesgo. Los patrones de acumulación de tau varían según el tipo de EA, lo que ayuda a caracterizar los diferentes fenotipos clínicos (14).

Por otro lado, los biomarcadores basados en sangre (BBS), que miden los niveles de proteínas específicas relacionadas con la EA, como beta-amiloide ($A\beta$) y tau fosforilada (pTau), son una herramienta prometedora. Estas proteínas que se acumulan en el cerebro dando lugar a la formación de placas y ovillos neurofibrilares, también pueden encontrarse en la sangre en menor cantidad. Además, el genotipo APOE $\epsilon 4$ es un factor de riesgo conocido para la EA, ya que las personas con este genotipo tienen una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad (14).

3.3. Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es el segundo trastorno neurodegenerativo más común después del Alzheimer (15, 16, 17). Aunque se caracteriza por síntomas motores como temblores, rigidez y dificultad para moverse, su presentación clínica es muy variable y puede incluir una amplia gama de otros síntomas, además se considera factores múltiples para la aparición de esta patología en los que incluye genéticos, ambientales, edad y estilos de vida (16).

Descrita por primera vez por James Parkinson en 1817, inicialmente se denominó parálisis temblorosa por presentar temblores, rigidez, lentitud de movimientos y problemas de equilibrio (16). Se estima que afecta entre el 1 al 4 % de personas mayores de 60 años (16). La carga de la enfermedad de Parkinson sobre la sociedad está destinada a aumentar drásticamente. Las proyecciones indican que el número de casos podría duplicarse en las próximas décadas, 13 millones de casos para 2040 (17).

La enfermedad de Parkinson provoca una degeneración neuronal en una región del cerebro llamada sustancia negra que se conoce como el sitio donde se concentran neuronas dopaminérgicas. Esta área es fundamental para el control del movimiento, ya que produce un neurotransmisor llamado dopamina¹⁶. Al disminuir los niveles de dopamina se altera la comunicación entre las células nerviosas, lo que resulta en los

característicos síntomas motores como temblores, rigidez y lentitud de movimientos, trastornos del sueño, depresión y problemas cognitivos (17).

La alfa-sinucleína representa el 0,5-1% de la proteína total del cerebro, y se encuentra especialmente enriquecida en las terminales presinápticas. Esta proteína juega un papel fundamental en la enfermedad de Parkinson, ya que tiene la capacidad de propagarse entre las neuronas y está asociada tanto a mutaciones genéticas como a la formación de agregados proteicos característicos de la enfermedad (17). Diversos estudios clínicos exploran estrategias para reducir la producción de alfa-sinucleína, mejorar su eliminación o bloquear su propagación, con el objetivo de desarrollar nuevos tratamientos para la enfermedad de Parkinson (18).

La falta de biomarcadores sensibles y específicos limita el avance de la investigación clínica en la enfermedad de Parkinson. La alfa-sinucleína en el líquido cefalorraquídeo como biomarcador para la enfermedad de Parkinson presenta limitantes por su baja especificidad y la presencia de resultados contradictorios donde se ha observado una disminución en los niveles totales de alfa-sinucleína y otros no han encontrado diferencias significativas (19).

La relación entre las formas modificadas de alfa-sinucleína y la progresión de la enfermedad aún no está clara. La falta de consenso en los resultados puede deberse a diversos factores, como diferencias en las metodologías utilizadas y la heterogeneidad de las cohortes de pacientes (17).

A pesar de estos desafíos, el LCR sigue siendo una fuente prometedora para identificar biomarcadores específicos de la enfermedad de Parkinson, y los ensayos como la RT-QuIC que quiere decir conversión inducida por temblores en tiempo real, ofrece nuevas oportunidades para detectar formas agregadas de alfa-sinucleína mediante un proceso de amplificación que ofrece una especificidad y sensibilidad alta (19).

Los estudios sobre los niveles de alfa-sinucleína en sangre como biomarcador para el Parkinson han sido inconsistentes. Aunque algunos estudios sugieren cambios, otros no los confirman¹⁷. Sin embargo, la investigación se ha centrado en los exosomas que son vesículas extracelulares liberadas por las células, estos contienen diversas moléculas, incluyendo proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, que podrían transportar alfa-sinucleína y ofrecer una visión más precisa del estado de la célula de origen en la que se manifiesta la enfermedad (20).

3.4. Esclerosis Lateral Amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad que afecta las neuronas motoras, lo que ocasiona una pérdida progresiva del control muscular (21). Fue descrita por primera vez por Jean-Martin Charcot en 1869, quien observó que los pacientes con

síntomas musculares similares compartían una degeneración de estas neuronas. También se conoce como "enfermedad de Charcot". El diagnóstico temprano de la ELA suele ser difícil debido a que sus síntomas iniciales pueden confundirse con otras enfermedades más comunes (22).

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad compleja influenciada por múltiples factores. El envejecimiento de la población mundial contribuye al aumento de casos, pero también existen factores genéticos y ambientales involucrados (21). Variaciones en genes como el C9orf72 pueden aumentar la susceptibilidad a la ELA y afectar su progresión. Además de los problemas motores característicos, la ELA presenta una amplia variedad de síntomas, lo que indica que afecta múltiples áreas del cerebro (23).

La búsqueda de biomarcadores sanguíneos para la esclerosis lateral amiotrófica ha cobrado relevancia debido a la accesibilidad y facilidad para su análisis (21). En particular, las células mononucleares de sangre periférica (PBMC), que incluyen linfocitos y monocitos, han emergido como una fuente prometedora de biomarcadores. Estas células pueden reflejar los procesos patológicos que ocurren en el sistema nervioso central, ya que contienen biomarcadores moleculares, como microARN, ARN mensajero y proteínas, que podrían estar asociados con la ELA (22).

La esclerosis lateral amiotrófica está cada vez más vinculada con alteraciones en el metabolismo del ARN, siendo las proteínas TDP-43 y FUS, esenciales para el procesamiento del ARN, las que se acumulan de forma anómala en el cerebro de los pacientes. Esta acumulación interfiere con funciones celulares fundamentales y conduce a la muerte neuronal. Además de estas proteínas, también están involucradas moléculas de ARN, como los microARNs y los ARN circulares (circARN) (22).

Los circARN, una clase de moléculas de ARN con forma circular, han surgido como prometedores biomarcadores de la ELA (22). Estos hallazgos sugieren que estas moléculas podrían servir como una especie de huella digital molecular de la enfermedad. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar su utilidad como herramientas de diagnóstico. La comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes a estas alteraciones en el ARN abre nuevas puertas para el desarrollo de terapias más efectivas (23).

En cuanto al tratamiento con RNS60, se ha demostrado que podría tener efectos beneficiosos en la función respiratoria y en la capacidad para realizar ciertas actividades en pacientes con ELA, especialmente en aquellos con inicio bulbar (24).

Además, se ha visto que la vía del Nrf2 desempeña un papel crucial en la protección contra el estrés oxidativo. En esta enfermedad, esta vía se encuentra alterada, lo que contribuye al daño neuronal. Por esta razón, estimular la actividad de Nrf2 es una

estrategia terapéutica prometedora para reducir el daño causado por los radicales libres en esta patología (25).

3.5. Enfermedad de Huntington

La Enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno hereditario que afecta el sistema nervioso, por lo que provoca movimientos involuntarios, cambios en el comportamiento y deterioro cognitivo (26). Su diagnóstico se confirma mediante pruebas genéticas. Aunque se conocía desde hace siglos, fue George Huntington quien, en 1872, documentó su patrón hereditario. A pesar de ser un hito en la medicina, el descubrimiento de la base genética de esta enfermedad llevó a discriminación hacia las personas afectadas (27).

La enfermedad de Huntington, un trastorno neurodegenerativo hereditario, afecta principalmente el estriado cerebral que forma parte de los ganglios basales, por lo que causa deterioro progresivo en el movimiento, el aprendizaje y las emociones (27). Aunque es poco común, en estudios desde 1985 hasta 2010 presenta una incidencia de 0,38 por 100 000 personas y a partir de ese año hasta el 2022 su incidencia incremento 0,48 casos por 100 000 (28).

El diagnóstico se establece mediante una combinación de factores, historial familiar positivo de la enfermedad, lo que sugiere una predisposición genética. Los síntomas clínicos característicos son movimientos involuntarios, trastornos del comportamiento y deterioro cognitivo (27). Sin embargo, el diagnóstico definitivo se confirma a través de una prueba genética que detecta una expansión anormal de 36 o más repeticiones de la secuencia CAG en el gen de la Huntingtina (HTT) (29).

La Huntingtina Mutante (mHTT), es una proteína causante de la enfermedad de Huntington y a su vez es un candidato prometedor como biomarcador. Se ha detectado en el líquido cefalorraquídeo y en células sanguíneas, siendo sus niveles más altos en individuos que presentan sintomatología característica. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para confirmar su utilidad como marcador diagnóstico y de seguimiento (29).

Además de la mHTT, otros biomarcadores están siendo estudiados. Los neurofilamentos son proteínas que forman parte del esqueleto de las neuronas presentan niveles elevados en diversas enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Huntington. La proteína tau, implicada en el Alzheimer, también se encuentra alterada en la EH (30). La proteína TDP-43, relacionada con la esclerosis lateral amiotrófica, se ha asociado con la apatía y el adelgazamiento cortical en pacientes con EH (29).

La fosfodiesterasa 10A (PDE10A), una enzima que regula la comunicación entre neuronas se encuentra alterada en el cerebro de pacientes con EH. Su medición a través de imágenes cerebrales puede proporcionar información valiosa sobre la progresión de la

enfermedad. Otras moléculas como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el neuropéptido Y también han sido estudiadas como posibles biomarcadores, aunque sus resultados son aún contradictorios (29).

3.6. Importancia del diagnóstico temprano

Un diagnóstico temprano de las enfermedades neurodegenerativas es fundamental para optimizar el manejo clínico de las mismas y mejorar la calidad de vida del paciente. Detectar de forma oportuna estas afecciones permite iniciar tratamientos y terapias que pueden ralentizar la progresión de la enfermedad (4), mitigar sus síntomas, así como mitigar el impacto económico de tal modo que brinda a los pacientes y sus familias la oportunidad de tomar decisiones informadas y adaptarse de manera más efectiva a los cambios que conlleva la enfermedad (5).

3.7. Utilidad de los biomarcadores

Un biomarcador se entiende como una sustancia biológica, que puede ser medida de manera objetiva y empleada como un indicador de un proceso normal, un proceso patológico o a su vez para evidenciar una intervención terapéutica (31). Los biomarcadores pueden estar presentes en fluidos como orina, líquido cefalorraquídeo, sangre o tejidos (32).

El rol de los biomarcadores en el campo de la salud es fundamental, especialmente en la detección temprana de diferentes enfermedades, lo que permite un seguimiento más preciso de su progresión, la evaluación de la eficacia de los tratamientos y la predicción de la respuesta individual a determinados fármacos. Además, son fundamentales en la investigación biomédica, ya que contribuyen al desarrollo y perfeccionamiento de nuevas dianas terapéuticas (31).

3.8. Principales biomarcadores en enfermedades neurodegenerativas

De manera general existen dos tipos principales de biomarcadores: los "húmedos", que se obtienen a partir de fluidos corporales como el líquido cefalorraquídeo, la orina y sangre. Aunque la sangre es más accesible, presenta varias limitaciones como biomarcador entre ellas la dilución de los analitos, la interferencia de otras proteínas, y la presencia de anticuerpos, lo que puede generar resultados erróneos (33, 34). Por otro lado, los biomarcadores "secos" se obtienen a través de imágenes médicas, como la tomografía por emisión de positrones (PET) (32).

Durante mucho tiempo, se pensaba que los cambios en el cerebro no se reflejaban en la sangre. Sin embargo, gracias a avances en tecnologías como Simoa y la espectrometría de masas, hoy es posible detectar cantidades mínimas de proteínas en la sangre, incluso aquellas relacionadas con enfermedades neurológicas (33). El líquido cefalorraquídeo,

por su parte, es considerado el "patrón de oro" para el estudio de enfermedades neurológicas debido a su contacto directo con el cerebro (34).

Tabla 2. Resumen de enfermedades neurodegenerativas y los biomarcadores para su detección

Enfermedad	Biomarcadores principales	Explicación
Alzheimer	Beta-amiloide, proteína Tau, PET de beta-amiloide Estas proteínas Beta-amiloide (Aβ) y Tau fosforilada (pTau)	Las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares de Tau son las características patológicas de la enfermedad.
Parkinson	Alfa-sinucleína, dopamina, neuromelanina	La alfa-sinucleína forma agregados proteicos en el cerebro de los pacientes con Parkinson. La disminución de la dopamina y los cambios en la neuromelanina son característicos de esta enfermedad.
ELA (Esclerosis Lateral Amiotrófica)	ARNs, proteína TDP-43	Los ARN se visualizan como una huella digital para la detección de la patología. La proteína TDP-43 forma agregados en las neuronas motoras afectadas.
Huntington	Huntingtina mutante (mHTT), fosfodiesterasa 10A (PDE10A)	La mHTT es la proteína causante de la enfermedad. PDE10A, daño en comunicación neuronal

La detección temprana de enfermedades neurodegenerativas es crucial para el desarrollo de tratamientos efectivos. La tabla 2 presenta los principales biomarcadores utilizados para identificar el Alzheimer, Parkinson, ELA y Huntington. Estos biomarcadores son moléculas o sustancias que se encuentran alteradas en el cerebro de los pacientes y pueden ser detectadas a través de diferentes técnicas, como análisis de líquido cefalorraquídeo, imágenes por resonancia magnética o tomografía por emisión de positrones (PET). La identificación de biomarcadores específicos para cada enfermedad no solo permite un diagnóstico más preciso, sino que también abre nuevas vías para el desarrollo de terapias dirigidas a las causas subyacentes de estas enfermedades.

3.9. Biomarcadores moleculares

Al hablar de biomarcador molecular de manera general nos referimos moléculas o sustancias biológicas específicas que se encuentran en sangre, tejidos u órganos que ante alguna patología se encuentran alteradas en el sitio al cual afecte la condición.

3.9.1. Proteínas anormales

La detección de la proteína beta amiloide ($A\beta$) que forma placas entre las neuronas e interfiere con su función y comunicación es clave en el diagnóstico del Alzheimer (35). Junto a esta, las proteínas tTau y pTau fosforilada, que forman ovillos neurofibrilares dentro de las neuronas, afectan su estructura y transporte intracelular. Estas proteínas presentes en el líquido cefalorraquídeo son fundamentales para el diagnóstico de la enfermedad. Una disminución en los niveles de $A\beta$ y un aumento en los niveles de tTau y pTau fosforilada son indicadores claros del Alzheimer (36).

La alfa-sinucleína, una proteína que se acumula dentro de las neuronas que da lugar a los cuerpos de Lewy (35), provoca la muerte de las neuronas productoras de dopamina. Esta proteína ha sido estudiada como biomarcador en la enfermedad de Parkinson. Los análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) han revelado niveles disminuidos de alfa-sinucleína total y niveles elevados de sus formas oligoméricas y fosforiladas en pacientes con esta patología (37).

Los biomarcadores como las cadenas ligeras de neurofilamentos (NfL), las citoquinas inflamatorias y la proteína TDP-43 son indicadores clave de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (37). Los niveles elevados de NfL y citoquinas reflejan la gravedad y el daño neuronal, mientras que los agregados de TDP-43 contribuyen a la disfunción neuronal, que pueden ser tóxicos (35, 38). Estos biomarcadores permiten monitorear la progresión de la enfermedad y abrir nuevas vías para explorar terapias.

La huntingtina mutante es una proteína anormal que desencadena la enfermedad de Huntington. Esta proteína, con una cadena de glutamina anormalmente larga, forma agregados tóxicos que causan la muerte progresiva de las células nerviosas, de modo que afecta a áreas clave del cerebro, como el cuerpo estriado y la corteza cerebral, lo que genera los síntomas característicos de la enfermedad (39).

3.9.2. MicroARN

Los microARN actúan como reguladores clave de la expresión génica, uniéndose a moléculas de ARNm y al bloquear su traducción en proteínas. Estos pequeños fragmentos de ARN están implicados en una amplia gama de procesos biológicos, desde el desarrollo celular hasta la respuesta al estrés (40). Diferentes métodos, como la secuenciación de alto rendimiento, permiten analizar los perfiles de expresión de miARN en diversos fluidos corporales, lo que abre nuevas posibilidades para el diagnóstico y el seguimiento de las enfermedades (41).

La técnica de RT-PCR se ha utilizado para analizar los niveles de expresión de miRNA en muestras de pacientes con diversas enfermedades neurológicas y controles sanos. Los estudios se han centrado en patologías como el Alzheimer, el deterioro cognitivo leve,

Parkinson y la esclerosis múltiple (41). Los resultados sugieren que los miRNA tiene potencial como biomarcadores diagnósticos. Sin embargo, la heterogeneidad de los estudios y las limitaciones metodológicas de algunos de ellos resaltan la necesidad de realizar investigaciones futuras más rigurosas y estandarizadas (42).

Finalmente, en el caso específico miR-485, un tipo particular de microARN que se relaciona con la regulación de la expresión génica post-transcripcional, una desregulación de este micro ARN se ve involucrada en el desarrollo de enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson en apoptosis, función simpática y neuroinflamación de estas patologías (42).

3.10. *Biomarcadores de imagen*

La PET-FDG es una prueba de imagen que utiliza fluorodesoxiglucosa (FDG) para medir la actividad metabólica del cerebro (43). Al evaluar el consumo de glucosa en las neuronas, permite detectar alteraciones precoces asociadas a enfermedades neurodegenerativas, como la disfunción sináptica, antes de que se manifiesten cambios estructurales evidentes (44).

La resonancia magnética (RM) es una herramienta para estudiar el cerebro. No solo nos permite obtener imágenes detalladas de su estructura, sino que también nos brinda información sobre su funcionamiento (45). Gracias a técnicas como la imagen por tensor de difusión (DTI) y la imagen por curtos de difusión (DKI), podemos visualizar las conexiones neuronales (46) y detectar cambios sutiles en el tejido cerebral asociados a enfermedades de Alzheimer y Parkinson, así como en la diferenciación de los subtipos (47).

La retina, una ventana al cerebro, nos permite vislumbrar enfermedades como el Alzheimer, debido a que nos ofrece una instantánea del estado de salud de nuestro cerebro (48). Esta parte del ojo, sensible a la luz, comparte similitudes biológicas con el cerebro, lo que la convierte en un excelente indicador de lo que sucede en este órgano. La acumulación de proteínas anormales, como los beta-amiloides y la proteína tau, que son típicas del Alzheimer, también se encuentran en la retina (49).

La Tomografía de coherencia óptica (OCT) permite observar estos cambios en la retina de manera no invasiva. La OCT nos proporciona imágenes detalladas de la retina, lo que permite a los médicos detectar signos tempranos de enfermedades neurodegenerativas y monitorear su progreso (50).

3.11. *Técnicas de detección y análisis de biomarcadores*

El desarrollado de tecnologías sofisticadas para identificar y analizar moléculas biológicas que actúan como señales de enfermedades permiten explorar una amplia gama

de fluidos y detectar incluso moléculas pequeñas con gran precisión. La combinación de técnicas como la espectrometría de masas y la nanotecnología ha permitido crear plataformas de diagnóstico altamente sensibles. Además, la integración de diferentes disciplinas "ómicas" ha facilitado la identificación de patrones moleculares únicos asociados a diversas enfermedades (51).

Las técnicas de detección de biomarcadores en fluidos biológicos se basan principalmente en inmunoensayos, como los ELISA y en la citometría de flujo, que aprovechan la interacción antígeno-anticuerpo para identificar y cuantificar biomoléculas de interés. Además, la PCR permite amplificar y analizar ADN y ARN, lo que es fundamental para el análisis de mutaciones genéticas. Por último, la espectrometría de masas se utiliza para identificar y cuantificar una amplia variedad de moléculas (51).

3.12. *Desafíos y limitaciones en el uso de biomarcadores*

Los Biomarcadores a pesar de ser una herramienta fundamental para el diagnóstico, enfrenta ciertos desafíos como la limitada estandarización, por lo que no se cuenta con protocolos para su correcta identificación y cuantificación (32). Además, la recolección de la muestra puede conducir a inconsistencias en los resultados, por lo que se dificulta la comparación de datos entre diferentes estudios (33).

Por otro lado, diversas condiciones como la edad, sexo, estilo de vida y otras pueden modificar las concentraciones de estas moléculas, lo que genera una baja especificidad y sensibilidad (34). Además, se debe considerar que los países en vías de desarrollo presentan limitaciones económicas y acceso a estas nuevas tecnologías, siendo un limitante el uso y la estandarización de los biomarcadores en patologías neurodegenerativas (32).

4. Conclusiones

- Los biomarcadores en su rol actual y futuro se considera una herramienta importante para la detección temprana de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, Parkinson, Esclerosis Lateral Amiotrófica y Huntington, debido a que permite identificar proteínas anormales específicas de cada patología en fluidos como el líquido cefalorraquídeo, sangre o tejidos, otorgando un mayor grado de especificidad que contribuye de forma significativa en la calidad de vida de los pacientes.
- Las perspectivas futuras son muy prometedoras, el desarrollo e innovación tecnológica y biomédica pueden abrir nuevas formas de investigación en la que se podría encontrar más y nuevos biomarcadores que permitan favorecer y contribuir a las que padezcan enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, es fundamental destacar la falta de estandarización, acceso a estas tecnologías y la

necesidad de más investigaciones en el campo en especial en países en vías de desarrollo.

- Es importante destacar que la presente revisión ha logrado cumplir con los objetivos planteados. Se ha realizado una revisión exhaustiva de la literatura científica, describiendo en detalle la fisiopatología, manifestaciones clínicas y prevalencia de las principales enfermedades neurodegenerativas. Asimismo, se ha llevado a cabo un análisis detallado de los diferentes tipos de biomarcadores utilizados en el diagnóstico temprano de estas patologías, evaluando su sensibilidad, especificidad y valor predictivo con lo que se concluye que los biomarcadores representan una herramienta prometedora para la detección precoz de enfermedades neurodegenerativas, lo que abre nuevas perspectivas para el desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas."

5. Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en relación con el artículo presentado.

6. Declaración de contribución de los autores

Todos autores contribuyeron significativamente en la elaboración del artículo.

7. Costos de financiamiento

La presente investigación no recibió financiación.

8. Referencias Bibliográficas

1. Abril Carreres MA, Tico Falguera N, Garreta Figuera R. Enfermedades neurodegenerativas. Rehabilitación [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2024 Jul 28];38(6):318–324. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048712004734878>
2. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of neurodegenerative diseases. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology [Internet]. 2017 [citado el 29 de julio de 2024];9(7): a028035. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a028035>
3. Logroscino G, Urso D, Savica R. Descriptive epidemiology of neurodegenerative diseases: What are the critical questions? Neuroepidemiology [Internet]. 2022 [citado el 29 de julio de 2024];56(5):309-318. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000525639>

4. Marcos-Rabal P, González-Fuentes J, Castro-Vázquez L, Lozano MV, Rodríguez-Robledo V, Santander-Ortega MJ, et al. Neurodegenerative diseases: a multidisciplinary approach. *Current Pharmaceutical Design* [Internet]. 2021 [citado el 29 de julio de 2024];27(30):3305-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34102964/>
5. Klyucherev TO, Olszewski P, Shalimova AA, Chubarev VN, Tarasov VV, Attwood MM, et al. Advances in the development of new biomarkers for Alzheimer's disease. *Translational Neurodegeneration* [Internet]. 2022 [citado el 29 de julio de 2024];11(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35449079/>
6. Karaboğa MNS, Sezgintürk MK. Biosensor approaches on the diagnosis of neurodegenerative diseases. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* [Internet]. 2022 [citado el 29 de julio de 2024];209:114479. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34861607/>
7. Sacristán FR. El nivel socioeconómico, clave en el manejo de la enfermedad neurológica [Internet]. EDS - Economiadelasalud.com. 2024 [citado el 29 de julio de 2024]. Disponible en: <https://economiadelasalud.com/topics/difusion/el-nivel-socioeconomico-clave-en-el-manejo-de-la-enfermedad-neurologica/>
8. Prada Sergio I, Takeuchi Yuri, Ariza Yoseth. Costo monetario del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en Colombia. *Acta Neurológica Colombiana*. [Internet]. 2014 [cited 2024 July 29]; 30(4): 247-255. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482014000400004&lng=en.
9. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. *Molecules* [Internet]. 2020 [citado el 29 de julio de 2024];25(24):5789. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25245789>
10. Nikolac Perkovic M, Videtic Paska A, Konjevod M, Kouter K, Svob Strac D, Nedic Erjavec G, et al. Epigenetics of Alzheimer's disease. *Biomolecules* [Internet]. 2021 [citado el 29 de julio de 2024];11(2):195. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biom11020195>
11. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics, and treatment of Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology* [Internet]. 2020 [citado el 29 de julio de 2024];18(11):1106–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2174/1570159x18666200528142429>

12. Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH, Vermunt L, Hansson O, Zetterberg H, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. *Lancet Neurology* [Internet]. 2021 [citado el 29 de julio de 2024];21(1):66–77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34838239/>
13. Ossenkoppele R, van der Kant R, Hansson O. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials. *Lancet Neurology* [Internet]. 2022 [citado el 29 de julio de 2024];21(8):726-734. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35643092/>
14. Dubois B, von Arnim CAF, Burnie N, Bozeat S, Cummings J. Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants. *BioMed Central* [Internet]. 2023 [citado el 29 de julio de 2024];15(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13195-023-01314-6>
15. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet* [Internet]. 2021 [citado el 29 de julio de 2024];397(10291):2284-2303. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33848468/>
16. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* [Internet]. 2020 [citado el 29 de julio de 2024];91(8):795-808. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32576618/>
17. Fayyad M, Salim S, Majbour N, Erskine D, Stoops E, Mollenhauer B, et al. Parkinson's disease biomarkers based on α -synuclein. *Journal of Neurochemistry* [Internet]. 2019 [citado el 29 de julio de 2024];150(5):626-636. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31265130/>
18. Tofaris GK. Initiation and progression of α -synuclein pathology in Parkinson's disease. *Celular and Molecular Life Sciences* [Internet]. 2022 [citado el 29 de julio de 2024];79(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-022-04240-2>
19. Polissidis A, Petropoulou-Vathi L, Nakos-Bimpos M, Rideout HJ. The future of targeted gene-based treatment strategies and biomarkers in Parkinson's disease. *Biomolecules* [Internet]. 2020 [citado el 29 de julio de 2024];10(6):912. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biom10060912>
20. Nila IS, Sumsuzzman DM, Khan ZA, Jung JH, Kazema AS, Kim SJ, et al. Identification of exosomal biomarkers and its optimal isolation and detection method for the diagnosis of Parkinson's disease: a systematic review and meta-

- analysis. Ageing Research Reviews [Internet]. 2022; 82:101764. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2022.101764>
21. Feldman E, Goutman S, Petri L, Shaw P, Sobue G. La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet [Internet]. 2022 [citado el 29 de julio de 2024];400(10360):1363-1380. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01272-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01272-7)
 22. Pansarasa O, Garofalo M, Scarian E, Dragoni F, Garau J, Di Gerlando R, Diamanti L, Bordoni M, Gagliardi S. Biomarkers in human peripheral blood mononuclear cells: The state of the art in amyotrophic lateral sclerosis. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2022 [citado el 29 de julio de 2024];23(5):2580. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23052580>
 23. Riva N, Domi T, Pozzi L, Lunetta C, Schito P, Spinelli EG, et al. Update on recent advances in amyotrophic lateral sclerosis. Journal of Neurology [Internet]. 2024 [citado el 29 de julio de 2024];271(7):4693-4723. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-024-12435-9>
 24. Beghi E, Pupillo E, Bianchi E, Bonetto V, Luotti S, Pasetto L, et al. Effect of RNS60 in amyotrophic lateral sclerosis: a phase II multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. European Journal of Neurology [Internet]. 2023 [citado el 29 de julio de 2024];30(1):69–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ene.15573>
 25. Arslanbaeva L, Bisaglia M. Activation of the Nrf2 pathway as a therapeutic strategy for ALS treatment. Molecules [Internet]. 2022 [citado el 29 de julio de 2024];27(5):1471. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules27051471>
 26. Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, Holden ST, Santini H, Barker RA. Huntington's disease: diagnosis and management. Practical Neurology [Internet]. 2022 [citado el 30 de julio de 2024];22(1):32–41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34413240/>
 27. Pupo JMR, Rojas YVD, Rodríguez YR, Batista YR, Arias. Actualización en enfermedad de Huntington [Internet]. [citado el 29 de julio de 2024]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v17s1/ccm03513.pdf>
 28. Medina A, Mahjoub Y, Shaver L, Pringsheim T. Prevalence, and incidence of Huntington's disease: An updated systematic review and meta-analysis. Movement Disorders [Internet]. 2022 [citado el 30 de julio de 2024];37(12):2327-2335. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.29228>

29. Martí-Martínez S, Valor LM. A glimpse of molecular biomarkers in Huntington's disease. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2022 [citado el 30 de julio de 2024];23(10):5411. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23105411>
30. Lepinay E, Cicchetti F. Tau: a biomarker of Huntington's disease. *Molecular Psychiatry* [Internet]. 2023 [citado el 30 de julio de 2024];28(10):4070-4083. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37749233/>
31. Cheslow L, Snook AE, Waldman SA. Biomarkers for managing neurodegenerative diseases. *Biomolecules* [Internet]. 2024 [citado el 30 de julio de 2024];14(4):398. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biom14040398>
32. Lam S, Arif M, Song X, Uhlén M, Mardinoglu A. Machine learning analysis reveals biomarkers for the detection of neurological diseases. *Frontiers Molecular Neuroscience* [Internet]. 2022 [citado el 30 de julio de 2024];15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnmol.2022.889728>
33. Alcolea D, Beeri MS, Rojas JC, Gardner RC, Lleó A. Blood biomarkers in neurodegenerative diseases: Implications for the clinical neurologist. *Neurology* [Internet]. 2023;101(4):172–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000207193>
34. Beloborodova NV, Chernevskaya EA, Getsina ML. Indolic structure metabolites as potential biomarkers of non-infectious diseases. *Current Pharmaceutical Design* [Internet]. 2021 [citado el 30 de julio de 2024];27(2):238–49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33092503/>
35. Doroszkiewicz J, Groblewska M, Mroczko B. Molecular biomarkers and their implications for the early diagnosis of selected neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2022 [citado el 30 de julio de 2024];23(9):4610. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/9/4610>
36. Busche MA, Hyman BT. Synergy between amyloid- β and tau in Alzheimer's disease. *Nature Neuroscience* [Internet]. 2020 [citado el 30 de julio de 2024];23(10):1183-1193. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32778792/>
37. Kocurova G, Ricny J, Ovsepián SV. Autoantibodies target neuronal proteins as biomarkers for neurodegenerative diseases. *Theranostics* [Internet]. 2022 [citado el 30 de julio de 2024];12(7):3045-3056. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7150/thno.72126>

38. Liao YZ, Ma J, Dou JZ. The role of TDP-43 in neurodegenerative disease. *Molecular Neurobiology* [Internet]. 2022;59(7):4223–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-022-02847-x>
39. Wanker EE, Ast A, Schindler F, Trepte P, Schnoegl S. The pathobiology of perturbed mutant huntingtin protein–protein interactions in Huntington’s disease. *Journal of Neurochemistry* [Internet]. 2019 [citado el 30 de julio de 2024];151(4):507-519. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31418858/>
40. Nguyen TPN, Kumar M, Fedele E, Bonanno G, Bonifacino T. MicroRNA alteration, application as biomarkers, and therapeutic approaches in neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2022 [citado el 30 de julio de 2024];23(9):4718. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23094718>
41. Azam HMH, Rößling RI, Geithe C, Khan MM, Dinter F, Hanack K, et al. MicroRNA biomarkers as next-generation diagnostic tools for neurodegenerative diseases: a comprehensive review. *Front Molecular Neuroscience* [Internet]. 2024 [citado el 30 de julio de 2024];17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnmol.2024.1386735>
42. Ryu IS, Kim DH, Cho H-J, Ryu J-H. The role of microRNA-485 in neurodegenerative diseases. *Reviews Neurosciences* [Internet]. 2023 [citado el 30 de julio de 2024];34(1):49-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35793556/>
43. Arbizu J, García-Ribas G, Carrió I, Garrastachu P, Martínez-Lage P, Molinuevo JL. Recomendaciones para la utilización de biomarcadores de imagen PET en el proceso diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia: documento de consenso SEMNIM y SEN. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular* [Internet]. 2015;34(5):303-313. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.remnm.2015.03.002>
44. Kamagata K, Andica C, Kato A, Saito Y, Uchida W, Hatano T, et al. Diffusion magnetic resonance imaging-based biomarkers for neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2021 [citado el 30 de julio de 2024];22(10):5216. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34069159/>
45. Domínguez-Fernández C, Egiguren-Ortiz J, Razquin J, Gómez-Galán M, De las Heras-García L, Paredes-Rodríguez E, et al. Review of technological challenges in personalized medicine and early diagnosis of neurodegenerative disorders.

- International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2023 [citado el 30 de julio de 2024];24(4):3321. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/4/3321>
46. Escorza Aguilar AM. Protocolo para analizar Diffusion Tensor Imaging (DTI) del cerebro humano [Internet]. [Sevilla]: Universidad de Sevilla [citado el 30 de julio de 2024]; 2016. Disponible en: https://biblus.us.es/bibing/proyectos/abreproy/70833/fichero/TFMANAMARIA_ESCORZAAGUILAR.pdf
47. Aludin S, Schmill L-PA. MRI signs of Parkinson's disease and atypical parkinsonism. Rofo [Internet]. 2021;193(12):1403-1410. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/a-1460-8795>
48. Christinaki E, Kulenovic H, Hadoux X, Baldassini N, Van Eijgen J, De Groef L, et al. Retinal imaging biomarkers of neurodegenerative diseases. Clinical & Experimental Optometry [Internet]. 2022 [citado el 30 de julio de 2024];105(2):194-204. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34751086/>
49. Snyder PJ, Alber J, Alt C, Bain LJ, Bouma BE, Bouwman FH, et al. Retinal imaging in Alzheimer's and neurodegenerative diseases. Alzheimers Dement [Internet]. 2021 [citado el 30 de julio de 2024];17(1):103–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/alz.12179>
50. Cunha LP, Pires LA, Cruzeiro MM, Almeida ALM, Martins LC, Martins PN, et al. Optical coherence tomography in neurodegenerative disorders. Arquivos Neuropsiquiatria [Internet]. 2022 [citado el 30 de julio de 2024];80(2):180-191. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x-anp-2021-0134>
51. Ahmad A, Imran M, Ahsan H. Biomarkers as biomedical bioindicators: Approaches and techniques for the detection, analysis, and validation of novel biomarkers of diseases. Pharmaceutics [Internet]. 2023 [citado el 4 septiembre de 2024];15(6): 1630. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/6/1630>

El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Anatomía Digital**.



Indexaciones

