



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE BIOMARCADORES TEMPRANOS PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2026

Autor: MARTA ANDREU ANDRÉS
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor/es: DANIELA VANESA NAVARRO

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.....	4
2.1. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	4
2.2. PRUEBAS DE REFERENCIA EN EL DIAGNÓSTICO Y LA CLASIFICACIÓN DE LA EP.....	5
2.3. DEFINICIÓN DE BIOMARCADOR Y EJEMPLOS EN PARKINSON.....	6
2.4. OBJETIVOS.....	7
MATERIALES Y MÉTODOS	8
3.1. OBTENCIÓN DE TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	8
3.2. CONSTRUCCIÓN DE ECUACIONES DE BÚSQUEDA	8
3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	9
RESULTADOS.....	11
4.1. DIAGRAMA DE FLUJO	11
4.2. ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA.....	11
DISCUSIÓN.....	16
5.1. PRESENTACIÓN DEL MÉTODO QUADAS-2	16
5.2. VALORACIONES GENERALES.....	16
5.3. ANÁLISIS DE LOS ARTÍCULOS SEGÚN EL MÉTODO QUADAS-2	17
5.4. BIOMARCADORES RELACIONADOS CON LA ALFA-SYNUCLEINA.....	24
5.5. BIOMARCADORES BASADOS EN MICROARNs (MIRNAS)	25
5.6. PANELES PROTEICOS Y DDC COMO BIOMARCADORES	25
5.7. BIOMARCADORES RELACIONADOS CON LAS NEUROTROFINAS	26
5.8. BIOMARCADORES DE FIRMAS METABÓLICAS	27
5.9. LIMITACIONES DEL PRESENTE TFG.....	27
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFÍA	30

RESUMEN

Introducción.

El Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa progresiva cuyos síntomas aparecen en daño neuronal ya avanzado. Esto ha puesto de manifiesto la necesidad de biomarcadores que complementen las técnicas de diagnóstico habituales. Algunos de los que se han puesto de manifiesto en los últimos años han sido α -sinucleína, microARNs, neurotrofinas, paneles proteicos y firmas metabólicas en distintos biofluidos.

Objetivos.

Analizar la evidencia científica actual sobre biomarcadores con potencial clínico para el diagnóstico temprano de la enfermedad de Parkinson.

Criterios de elegibilidad.

Se seleccionaron artículos originales, publicados en los últimos 5 años, en inglés o español para poder analizarlos, sobre humanos, que midieran biomarcadores presentes en fluidos biológicos en estadios tempranos comparados con grupo control.

Bases de datos.

Se emplearon las siguientes bases de datos; Medline, Embase, Cochrane, Web of Science o Scopus.

Evaluación de los artículos

Se realizó una evaluación de los artículos incluidos con la guía QUADAS-2, para evaluación de pruebas diagnósticas. Tras ello, se elaboró una síntesis en la que se enumeró y analizó cada biomarcador encontrado en los artículos incluidos. Con los 10 estudios originales mayoritariamente de casos y controles, los marcadores más estudiados fueron las formas de α -sinucleína. También se habló de otros paneles proteicos, firmas metabólicas o marcadores del sistema inmune. Fueron medidos en diversos fluidos.

Conclusiones

Los biomarcadores que han mostrado mayor fuerza son los relacionados con la α -sinucleína, pero la realidad es que estos estudios están en una fase muy exploratoria en todos los biomarcadores discutidos, lo que hace necesario un progreso en la investigación.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

2.1. La enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común, solo por detrás de la enfermedad de Alzheimer, afectando a un 2-3% de la población mayor de 65 años (1). Lo que se produce a nivel cerebral es una pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta del mesencéfalo, sumado a la formación de cuerpos de Lewy por un acúmulo de la proteína α -synucleína (α Syn) a causa de un pliegue anormal de su estructura (2). Esto conlleva una degeneración de la vía nigroestriatal dopaminérgica produciendo alteraciones en los ganglios basales, lo cual produce los síntomas extrapiramidales. Por otra parte, en la EP se produce lesión en otras neuronas que afectan otros sistemas produciendo los síntomas no motores de la enfermedad como depresión, alucinaciones, entre otros.

En cuanto a su etiología, la mayoría de los casos de Parkinson son esporádicos, aunque se han descrito mutaciones genéticas que precipitan la aparición de formas específicas de la enfermedad (2).

Una de las principales actuaciones que facilitan el manejo de la enfermedad es un diagnóstico precoz y certero con el que se puede lograr la prevención de complicaciones futuras por el temprano inicio del tratamiento (3). Esto hace que haya una necesidad imperante del desarrollo de biomarcadores tempranos de la enfermedad, que permitan definir un pronóstico, monitorización y seguimiento de la EP. (4)

Uno de los biomarcadores más estudiados hasta el momento en la EP es la α Syn, por el papel que tiene en la formación de cuerpos de Lewy, lo que ha demostrado ser de utilidad en el diagnóstico inmunológico de patologías que cursan con ese proceso fisiopatológico, entre las que se encuentra el PD. (5)

Esta proteína se encuentra elevada en la patología en relación con las condiciones fisiológicas normales, y, además, se encuentra aumentada una forma concreta de α Syn fosforilada en la Serina 129, siendo esta forma la que contribuye al funcionamiento irregular de la molécula, que acaba por agregarse formando las placas a las que se hacía referencia anteriormente (6).

2.2. Pruebas de referencia en el diagnóstico y la clasificación de la EP

“Hoehn y Yahr” es una escala con la que se describe la EP en función de aspectos como la afectación y los síntomas, y es especialmente útil para la definición de criterios de inclusión y exclusión en ensayos clínicos (7)

Modified Hoehn and Yahr scale
1.0: Unilateral involvement only
1.5: Unilateral and axial involvement
2.0: Bilateral involvement without impairment of balance
2.5: Mild bilateral disease with recovery on pull test
3.0: Mild to moderate bilateral disease; some postural instability; physically independent
4.0: Severe disability; still able to walk or stand unassisted
5.0: Wheelchair bound or bedridden unless aided

Imagen 1. Tabla con la escala Hoehn and Yahr. Goetz CG et. al. (2004)

Por otro lado, están los criterios del Movement Disorder Society (MDS), destinados a su uso en investigación y a guiar el diagnóstico, sistematizándolo. Mantienen los síntomas motores como eje central y clasifica a la como EP probable o establecida. (8) La propia MDS impulsó la MDS-UPDRS en la que se cuantifica y estratifica la gravedad de la EP. (9)

Otra herramienta diagnóstica son los criterios del UK Brain Bank, con los que se define primero el parkinsonismo, seguido de criterios de exclusión, finalizando con algunos criterios de apoyo que terminan de confirmar el diagnóstico. (10)

Por último, aunque no son específicas de la EP, también encontramos las pruebas que evalúan el estado cognitivo. De entre ellas, el mini-mental State (MMSE) es un cuestionario simple y con puntuación (11) y el “Montreal Cognitive Assesment” es una prueba de 30 puntos de sola página, que lo que hace es ayudar a detectar el deterioro cognitivo leve (12)

2.3. Definición de biomarcador y ejemplos en Parkinson

Se define el término biomarcador como una característica que es medible de forma objetiva y que se puede evaluar como un indicador de un proceso biológico, de un proceso patológico o de la respuesta a una intervención terapéutica (13). En el contexto del Parkinson hay que considerar la validación analítica del ensayo, el valor predictivo del biomarcador propuesto y cómo cambia a lo largo de la patología (14).

En numerosas ocasiones, los biomarcadores tempranos que se han estudiado para la enfermedad de Parkinson provienen de fluidos biológicos. Esto se debe a que de ellos se obtienen biomarcadores que son accesibles y posibles de llevar a la práctica clínica habitual. Son ejemplo de ellos los biomarcadores que se obtienen de plasma, suero, líquido cefalorraquídeo o incluso saliva (15).

Además de la α Syn, cuya relevancia en la EP ya ha sido referida anteriormente, otras moléculas han sido propuestas como biomarcadores tempranos por su presencia o alteración en la EP. Entre ellos los micro ARNs, que son tramos no codificantes de ARN pero que regulan la expresión génica, pudiendo bloquear o degradar tramos de ARN que sí son codificantes. (16)

También se habla de una inflamación que hay en el organismo de los pacientes con Parkinson, lo que ha derivado en el estudio de citocinas como candidatas a biomarcador (17). Además, se habla de neurotrofinas, como el factor neurotrófico derivado de neuronas (NDNF) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), implicados en el desarrollo y señalización del sistema nervioso y en supervivencia y función neuronal, respectivamente. El BDNF se estudia por su papel en la homeostasis neuronal, que protege el deterioro, como el que se produce en las neuronas dopaminérgicas de los pacientes con EP (18).

Las vesículas extracelulares (sEV) son relevantes por transportar proteínas por el organismo, entre ellas, algunas procedentes del SNC, y esto ha hecho que se consideren un posible reflejo de lo que ahí sucede, siendo una opción interesante a considerar como biomarcador. (19)

2.4. Objetivos

En el presente TFG se pretende hacer una revisión sistemática de artículos publicados a lo largo de los últimos 5 años sobre los avances y descubrimientos de biomarcadores tempranos de la enfermedad de Parkinson, que permitan la detección de la enfermedad en fases iniciales.

El estudio se desarrollará con la siguiente pregunta como premisa; ¿Cuál es el mejor biomarcador temprano para la enfermedad de Parkinson, según los últimos descubrimientos?



MATERIALES Y MÉTODOS

Para la obtención de los artículos se consultan diversas bases de datos, usando para cada una de ellas una ecuación de búsqueda cuyos términos se seleccionaron a partir de la pregunta que se pretende contestar; ¿Cuál es el mejor biomarcador temprano para la enfermedad de Parkinson, según los últimos descubrimientos?

3.1. Obtención de términos de búsqueda

La pregunta fue pasada al sistema PIR, obteniendo los siguientes términos según el tesoro Mesh, desarrollado por la National Library of Medicine:

		Mesh
Paciente	Pacientes con enfermedad de Parkinson.	Parkinson Disease
Intervención	Estudio de biomarcadores.	Biomarkers
		Parkinson Disease associated proteins
Resultado	Diagnóstico temprano	Early Diagnosis

Tabla 1. Análisis PIR de la pregunta y términos de búsqueda

3.2. Construcción de ecuaciones de búsqueda

Estos términos se adaptaron a cada una de las 5 bases de datos que se consultaron el día 5 de enero de 2026 como última fecha de consulta, y mediante el uso de conectores boléanos y filtros, se obtuvieron los siguientes registros:

Medline	("Parkinson Disease"[MeSH Terms] AND ("Biomarkers"[MeSH Terms] OR "Parkinson Disease Associated Proteins"[MeSH Terms]) AND "Early Diagnosis"[MeSH Terms]) AND ((y_5[Filter]) AND (humans[Filter]))	48
----------------	--	-----------

Embase	parkinson disease'/exp AND ('biological marker'/exp OR 'parkinson disease associated protein'/exp) AND 'early diagnosis'/exp AND 'human'/exp AND (2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py OR 2025:py OR 2026:py)	298
Cochrane	("Parkinson Disease" AND ("Biomarkers" OR "Parkinson Disease Associated Proteins")) AND "humans" AND "Early Diagnosis" <i>Añadiendo el filtro de últimos 5 años</i>	9
Web of science	"Parkinson Disease"AND ("Biomarkers"[MeSH Terms] OR "Parkinson Disease Associated Proteins"[MeSH Terms]) AND "Early Diagnosis"[MeSH Terms] AND "Humans" <i>Añadiendo el filtro de últimos 5 años</i>	232
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("parkinson disease") AND (TITLE-ABS-KEY ("biological marker") OR TITLE-ABS-KEY ("Parkinson Disease Associated Proteins")) AND TITLE-ABS-KEY ("early diagnosis") AND PUBYEAR > 2020 AND PUBYEAR < 2027 AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Humans"))	297
	Total	884

Tabla 2. Ecuaciones de búsqueda y resultados obtenidos.

Dichos registros se sometieron a un protocolo de revisión sistemática, el cual se realizó por una única persona, como el resto del proceso, en la plataforma Rayyan (20), lográndose así el orden necesario para el análisis de todas las referencias.

3.3. Criterios de inclusión y exclusión

Tras la eliminación de duplicados y de resultados que no concordaban con la temática de la búsqueda, se procedió a aplicar los criterios de inclusión y exclusión necesarios para la selección final de los artículos, siendo estos los siguientes:

INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
Artículos de los últimos 5 años.	Artículos anteriores al 2021
Artículos cuyos datos provengan de fuentes primarias.	Artículos que sean resultado de la revisión de otros.
Artículos que se centren en la enfermedad de Parkinson.	Artículos en los que no se trate la enfermedad de Parkinson de forma específica.
Artículos en los que se hagan estudios para fases tempranas del desarrollo de la enfermedad.	Artículos que se centren en la progresión o el pronóstico, o que, aunque concluyan resultados válidos para fases tempranas, su protocolo experimental no lo garantice.
Artículos en los que se analicen biomarcadores que se midan de forma objetiva y cuantificada, y que provengan de fluidos biológicos.	Artículos que usen otros signos o síntomas como herramientas predictoras de la enfermedad de Parkinson, y que por ello no responden a la definición previamente expuesta del término "biomarcador".
Artículos en los que se empleen grupos controles.	Artículos en los que no se usen grupos control.
Artículos en inglés o español.	Artículos en idiomas diferentes al español o inglés.
Artículos cuya versión de texto completo se encuentre disponible de forma gratuita, o en su defecto, que se encuentre en una plataforma de pago a la que se tenga acceso con la cuenta de la universidad Miguel Hernández de Elche.	Artículos de los que no se logre obtener acceso al texto completo.

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión

RESULTADOS

4.1. Diagrama de flujo

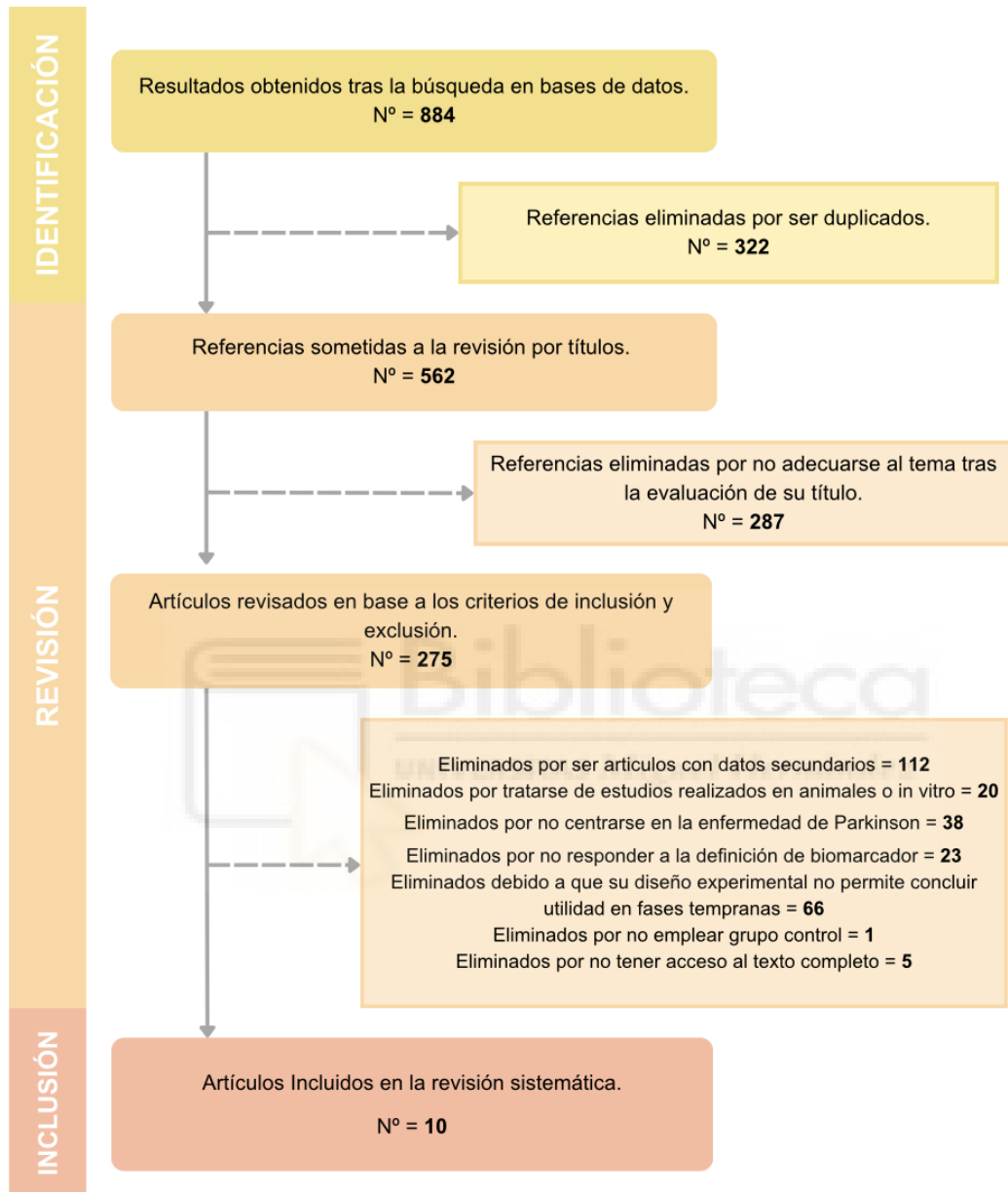


Imagen 2. Esquema del diagrama de flujo de la revisión sistemática de los artículos obtenidos en la búsqueda.

4.2. Artículos incluidos en la revisión sistemática

De cada artículo se extrajeron los datos: referencia, diseño del estudio, sujetos incluidos en el estudio, biomarcadores evaluados, muestra en la que se evaluaron, técnica empleada y resultados obtenidos.

REFERENCIA	DISEÑO	SUJETOS	BIOMARCADOR	MUESTRA	TÉCNICA	RESULTADOS / PRECISIÓN
Chen W-R et al., 2021.	Casos-contróles	EP temprano (H&Y 1-2) =10 Controles =11	p-Ser129- α -syn	Suero (diluido)	Biosensor + inmunoensayo	AUC 0.92 (p-value 0.001; 95% (CI), 0.80e1.03)
Jiao Y et al., 2023.	Transversal + longitudinal	EP temprano = 50 (30 con seguimiento) Controles = 50	Citocinas CCL2 y CXCL12. α -syn exosomal neuronal	Plasma / exosomas neuronales	Inmunoensayos + extracción/medida de exosomas	Combinación de los tres biomarcadores: AUC = 0.89 (p < 0.001)
Rastogi S et al., 2023	Casos-contróles + grupo prodrómico	EP=70, Controles=26, prodrómico=8	Concentración de sEV saliva + α -syn total en carga de sEV	Saliva (sEV)	Aislamiento sEV + NTA fluorescente + ELISA α -syn	AUC = 0.967, Sensibilidad = 94.34%, Especificidad = 90.91%
Russo MJ et al., 2021	Validación multicéntrica (3 labs) en cohorte PPMI	EP = 30 Controles = 30 SWEDD =20	α Syn	LCR	Seed amplification assays repetido en 3 laboratorios diferentes	Sensibilidad =86–96%, Especificidad = 93–100%

REFERENCIA	DISEÑO	SUJETOS	BIOMARCADOR	MUESTRA	TÉCNICA	RESULTADOS / PRECISIÓN
Konjevod M et al., 2022	Caso-control anidado (prediagnóstico)	EP = 12 Controles = 21	Análisis de 40 candidatos a biomarcador de entre diversos productos y subproductos metabólicos y posterior selección de 7 con resultados significativos.	Plasma almacenado durante 15 años de pacientes que en ese tiempo han desarrollado PD, y de los controles.	LC-MS/MS (liquid chromatography mass spectrometry) (targeted)	Ácido palmítico: AUC 0,893 (↓) (p=0,0013) Ácido oleico: AUC 0,854 (↓) (p=0,0036) Ácido esteárico: AUC 0,792 (↓) (p=0,0076) Sorbitol: AUC 0,836 (↓) (p=0,0040) Myo-inositol: AUC 0,765 (↓) (p=0,0211) Ácido quinolínico: AUC 0,728 (↑) (p=0,0440) Ácido benzoico AUC 0,693 (↑) (p=0,0385)
Rutledge J. et al. 2024	Casos y controles transversal.	PLASMA EP Naive = 74 HC = 130 EP prodrómico= 58 CSF EP Naive = 69 Controles = 130 EP Prodrómico = 44	Panel multiproteico en el que destacó el DDC	Plasma y CSF	Proteómica Olink	Prodromal PD vs controles (PPMI 1): CSF AUC = 0.79, Plasma AUC = 0.61, Combinado AUC = 0.74

REFERENCIA	DISEÑO	SUJETOS	BIOMARCADOR	MUESTRA	TÉCNICA	RESULTADOS / PRECISIÓN
Chen Q. et. Al. 2021	Casos y controles multicohorte	<p>Cohorte 1 (screening): EP (H&Y 1-2) =78 Controles= 78</p> <p>Cohorte 2 (replicación): EP (H&Y 1-2) = 27 Controles = 15</p> <p>Cohorte 3 (validación): EP (H&Y 1-2) = 46 Contoles = 45</p>	miR-133b y miR-221-3p	Plasma	qPCR	<p>miR-133b: AUC 0.90 (95%CI = 0,80-1), sensibilidad 94.4%, especificidad 91.1%.</p> <p>miR-221-3p: AUC 0.67 (95%CI =0,51-0,83) sensibilidad 55,2%, especificidad 80%.</p> <p>Combinación miR-133b + miR-221-3p: AUC 0.90 (95%CI = 0,76-1) sensibilidad 84,8%, especificidad 88,9%.</p>
He S. et. Al. 2021	Casos y controles	EP (H&Y 2) = 7 Controles =10	miRNAs	Suero	Aislamiento de las vesículas por ultracentrifugación, Western Blood, microscopía RNAseq.	<p>hsa-miR-374a-5p AUC = 0,758 (IC95%: 0,5721–0,9940, p = 0,026)</p> <p>hsa-miR-374b-5p AUC = 0,798 (IC95%: 0,6084–0,9884, p = 0,0101)</p> <p>hsa-miR-199a-3p AUC = 0,738 (IC95%: 0,5597–0,9161, p = 0,0402)</p>

REFERENCIA	DISEÑO	SUJETOS	BIOMARCADOR	MUESTRA	TÉCNICA	RESULTADOS / PRECISIÓN
Liu G. et. al. 2022	Estudio longitudinal casos y controles, con duración de tres años	EP (H&Y 1-2) = 30 Controles = 79	α Syn total y oligomérica	Eritrocitos	Inmunoensayo por electroquimioluminiscencia.	Total, α -syn: AUC 0.818 Sensibilidad 66.7%, especificidad 93.7% (p<0,001) Oligomérica α -syn: AUC 0.835 Sensibilidad 83.3%, especificidad 84.6% (p<0,001)
Yi X et. al. 2021	Cohortes prospectivo	156 pacientes que son clasificados como PD o no PD y revalorada dicha clasificación 1 año después. Clasificación en la visita inicial EP = 111 Controles = 45 Clasificación tras 1 año EP = 114 Controles = 42	mBDNF y proBDNF	Suero	ELISA	mBDNF AUC 0,712 (IC95% 0,621–0,802) Sensibilidad 76,3% Especificidad 57,1% proBDNF AUC 0,644 (IC95% 0,542–0,746) Sensibilidad 63,2% Especificidad 64.3% ratio mBDNF/proBDNF AUC 0,749 (IC95% 0,666–0,832) Sensibilidad 80.7% Especificidad 59.5%

Tabla 4. Artículos obtenidos de la revisión sistemática y su información principal.

DISCUSIÓN

5.1. Presentación del método QUADAS-2

Una vez recabados los artículos se procedió a la evaluación de estos mediante la herramienta QUADAS-2, cuya finalidad es el análisis de pruebas diagnósticas que sean incluidas en una revisión sistemática. (7)

La evaluación se hace en base a dos grandes dominios. Por un lado, se analiza la probabilidad de sesgos en el proceso experimental, lo que se relaciona directamente con la evaluación de la calidad interna del estudio y, por tanto, que el diseño esté bien planteado. Por otra parte, se evalúa la preocupación por la aplicabilidad de los resultados de los estudios a la población diana de la pregunta que se pretende responder con la presente revisión, lo que se relaciona con la validez externa de los artículos.

Para facilitar la comprensión de la evaluación se ha expuesto en forma de tabla, pero antes de la lectura de esta se hace necesario hacer algunas aclaraciones.

5.2. Valoraciones generales

En primer lugar, se ha detectado una tónica habitual en los artículos incluidos en esta revisión; se trata, en su gran mayoría, de estudios de casos y controles. Esto hace que haya un posible sesgo en todos ellos a nivel de los individuos que participan en el estudio, ya que en muchas ocasiones no se especifica su inclusión consecutiva o aleatoria en el estudio. Aun así, es necesario hablar de que, aunque esto sea algo que la herramienta QUADAS-2 considera una fuente de sesgo, en el diseño de estudios para esta patología a menudo se hace necesario, debido a una incidencia relativamente baja que hace que para hacer una cohorte sea necesario acumular muchos pacientes y mucho tiempo para la aparición suficiente de casos.

Además, muchos de los biomarcadores se encuentran aún en fase exploratoria en la que es normal hacer estudios menos costosos, como lo es casos y controles en comparación con cohortes, y con grupos pequeños, como también sucede en algunos artículos, lo que más tarde veremos que genera problemas con la reproducibilidad de los resultados.

Para continuar, también existe un problema de sesgo con las pruebas índice, entendidas como las pruebas que son llevadas a estudio, aunque no tan extendido como el posible sesgo comentado anteriormente. En varios de los estudios recabados se calcula el punto de corte del biomarcador en base a un análisis estadístico de las mismas muestras con las que posteriormente se calcula la sensibilidad y la especificidad. Para que se eliminara esa probabilidad de sesgo, se debería preestablecer el punto de corte con la bibliografía existente sobre ese mismo biomarcador, cosa que en fases tan iniciales y exploratorias se hace complejo. Otra opción sería la llevada a cabo en Rutledge J. et. al. (2024), donde se preestablece el punto de corte para ese biomarcador con un grupo de muestras diferentes a las que posteriormente serán sometidas a análisis.

En algo más de la mitad de los artículos se repite la casuística de presentar una prueba de referencia que, aunque si pudiera considerarse ausente de sesgos por producirse por personal experto y mediante evaluaciones clínicas objetivas y probadas, no se especifica si se realizó de forma previa al análisis de la prueba índice o de forma ciega a los resultados de esta, lo que provoca un panorama de incertidumbre que no permite una evaluación positiva o negativa o de este aspecto

5.3. Análisis de los artículos según el método QUADAS-2

REFERENCIA	Probabilidad de sesgos				Preocupación aplicabilidad			Valoración
	Individuos	Prueba índice	Prueba de referencia	Flujo y tiempos	Individuos	Prueba índice	Prueba de referencia	
Chen W-R et al., 2021.	↑	↑	-	-	↑	↑	↑	<p>El motivo de probabilidad de sesgos de individuos y prueba índice coinciden con las expuestas en el apartado 5.2.</p> <p>La prueba de referencia se midió mediante un estándar clínico como es la UK PD Society Brain Bank clínica, pero el hecho de que no se especifique claramente si se realizó antes o después de la medición de la prueba índice hace que no se pueda determinar la ausencia o presencia de sesgo.</p> <p>No se detallan intervalos temporales y tampoco si las muestras que se eliminaron pertenecían a un grupo u otro, lo que nuevamente deja un escenario incierto.</p> <p>En cuanto a la aplicabilidad, los individuos se encuentran en un estadio H&Y 1-2 lo que se enmarca con nuestra población diana, la prueba índice es apropiada y la de referencia también.</p>
Jiao Y et al., 2023.	↑	↑	-	↑	↓	↓	↓	<p>El motivo de probabilidad de sesgos de individuos y prueba índice coinciden con las expuestas en el apartado 5.2, así como la incertidumbre de sesgo en la prueba de referencia.</p> <p>EL diagrama de flujo está escasamente detallado pero el hecho de que haya pérdidas relevantes a lo largo del seguimiento hace que se determine un alto riesgo de sesgo.</p> <p>La aplicabilidad es buena debido a que los pacientes se encuentran en un H&Y menor o igual a 2, con una prueba índice enmarcada dentro de la pregunta planteada y una prueba de referencia que tiene una buena relación con la condición diana.</p>

REFERENCIA	Probabilidad de sesgos				Preocupación aplicabilidad			Valoración
	Individuos	Prueba índice	Prueba de referencia	Flujo y tiempos	Individuos	Prueba índice	Prueba de referencia	
Rastogi S et al., 2023	↑	↑	-	↑	↓	↓	-	<p>El motivo de probabilidad de sesgos de individuos y prueba índice coinciden con las expuestas en el apartado 5.2.</p> <p>La prueba de referencia tiene una probabilidad de sesgo incierta, debido a que no se especifican criterios diagnósticos formales y solo algunos pacientes tienen una confirmación mediante pruebas de imagen.</p> <p>El flujo y los tiempos generan una probabilidad de sesgo ya que la prueba de imagen que se realiza como confirmación se descartó en algunos casos por malos resultados, pero no se especifica cuantas ni de que grupo eran.</p> <p>En cuanto a la aplicabilidad, selección de pacientes y prueba índice preocupan poco por ser del estado prodrómico y biomarcadores conceptualmente relacionados con el problema planteado, respectivamente, pero la prueba de referencia tiene una aplicabilidad incierta porque no quedan claros los criterios diagnósticos usados.</p>
Russo MJ et al., 2021	↑	↓	↓	↓	↑	↓	↓	<p>En lo referente al sesgo generado por la selección de individuos, se debe principalmente al diseño de casos y controles.</p> <p>La prueba índice es repetida en 3 laboratorios, lo que refuerza la ausencia de sesgos. En lo que respecta a la prueba de referencia es el DAT SPECT, una prueba objetiva.</p> <p>Los flujos y tiempos se encuentran claramente referenciados.</p> <p>La preocupación en la aplicabilidad por los individuos reside en el hecho de que ya tienen un deterioro dopaminérgico como define la prueba de referencia, lo que hace que el Parkinson se encuentre ya algo avanzado.</p> <p>La aplicabilidad de la prueba índice es alta, aunque frente a otras pruebas, presenta el problema de la invasividad.</p> <p>En lo referente a la prueba de referencia es clínicamente aplicable.</p>

REFERENCIA	Probabilidad de sesgos				Preocupación aplicabilidad			Valoración
	Individuos	Prueba índice	Prueba de referencia	Flujo y tiempos	Individuos	Prueba índice	Prueba de referencia	
Konjevod M et al., 2022	-	↑	-	↓	↓	↓	↓	<p>La probabilidad de sesgos en la selección de individuos se clasifica como incierta debido a que falta información sobre cómo se seleccionaron los controles.</p> <p>EN el sesgo de la prueba índice coincide con lo expuesto en el apartado 5.2. al respecto.</p> <p>La prueba de referencia no puede ser correctamente evaluada ya que, aunque si se hace una evaluación protocolizada, esta no responde a ninguna que se utilice en la práctica clínica habitual, si no que se usa un sumatorio de criterios variados y no estandarizados.</p> <p>Los flujos y tiempos están claramente establecidos y se especifica la toma de muestra en periodo prepatológico y patológico.</p> <p>La aplicabilidad no presenta preocupaciones por tener voluntarios sanos y casos incidentes, muestra en plasma y una combinación de registros y revisiones neurológicas que es aplicable, aunque no sea la idónea.</p>
Rutledge J. et al. 2024	↑	↓	↓	-	↓	↓	↓	<p>En lo referente al sesgo generado por la selección de individuos, se debe principalmente al diseño de casos y controles.</p> <p>La probabilidad de sesgos la prueba índice es baja y no se sospecha de sesgos en la prueba de referencia por usarse unos criterios consensuados y extendidos como la UK PD Society Brain Bank Criteria.</p> <p>En lo referente a flujo y tiempos, se hace referencia a una exclusión de datos, pero sin especificar cuáles y el por qué, lo que genera duda.</p> <p>La preocupación general por la aplicabilidad es baja al tratarse de sujetos variados que responden a la definición de Parkinson temprano, una prueba índice pertinente y una prueba de referencia apropiada para la población estudiada.</p>

REFERENCIA	Probabilidad de sesgos				Preocupación aplicabilidad			Valoración
	Individuos	Prueba índice	Prueba de referencia	Flujo y tiempos	Individuos	Prueba índice	Prueba de referencia	
Chen Q. et. Al. 2021	↑	↑	↓	-	↓	↓	↓	<p>El motivo de probabilidad de sesgos de individuos y prueba índice coinciden con las expuestas en el apartado 5.2.</p> <p>La prueba de referencia se basa en el cumplimiento de criterios extendidos además del diagnóstico de dos neurólogos expertos distintos, lo que disminuye sesgos.</p> <p>En cuanto al flujo y los tiempos, no se puede evaluar correctamente por no presentarse datos sobre pérdidas.</p> <p>La aplicabilidad parece garantizada por presentar individuos que responden a la definición de Parkinson temprano, con biomarcadores plasmáticos medidos por art.-PCR y criterios diagnósticos apropiados.</p>
He S. et. Al. 2021	↑	↑	-	↓	↑	↑	-	<p>El motivo de probabilidad de sesgos de individuos y prueba índice coinciden con las expuestas en el apartado 5.2.</p> <p>La prueba de referencia no especifica los criterios diagnósticos formales, solo la estratificación por Hoehn & Yahr, por lo que no puede ser correctamente evaluada.</p> <p>Los flujos y tiempos están correctamente definidos, con especificación previa de criterios de exclusión a aplicar posteriormente, como es el caso de la hemólisis.</p> <p>La preocupación por la aplicabilidad de los individuos solo se ha tenido en cuenta el grupo de individuos con H&Y=2, lo que, si fuera aplicable, aunque con potencia limitada por el pequeño tamaño muestral (8).</p> <p>La aplicabilidad del estándar de referencia no se pudo definir de forma correcta debido a que no se definen los criterios diagnósticos usados.</p>

REFERENCIA	Probabilidad de sesgos				Preocupación aplicabilidad			Valoración
	Individuos	Prueba índice	Prueba de referencia	Flujo y tiempos	Individuos	Prueba índice	Prueba de referencia	
Liu G. et. al. 2022	↑	↑	↓	↓	↓	↓	↓	<p>El motivo de probabilidad de sesgos de individuos y prueba índice coinciden con las expuestas en el apartado 5.2.</p> <p>Por otro lado, el sesgo en la prueba de referencia no es preocupante por realizarse en base a unos criterios clínicos establecidos y años de seguimiento por especialistas.</p> <p>Los flujos y tiempo están definidos y con un seguimiento temporal de tres años en los que las exclusiones están especificadas y justificadas.</p> <p>La aplicabilidad generar no preocupa, por realizarse el estudio en pacientes de PD temprano con duración de menso de 3 años y H&Y menor o igual a 2, presentar una prueba índice coherente con la pregunta planteada en el presente TFG y por la prueba de referencia adecuada.</p>
Yi X et. al. 2021	↓	↑	↓	↓	↓	↓	↓	<p>En este caso se trata de una cohorte clínica, con criterios claros de selección y exclusión, lo que minimiza el riesgo de sesgo.</p> <p>La prueba índice genera sesgo por lo planteado en el apartado 5.2.</p> <p>Los criterios diagnósticos de la prueba de referencia son el MDS en la primera visita con un rediagnostico al año, lo que permite considerar respuesta al tratamiento para la clasificación en fases tempranas.</p> <p>Un seguimiento uniforme, cambiando algunos de grupo por redefinirse el diagnostico, deja claro el flujo y tiempos, minimizando el riesgo de sesgos.</p> <p>La aplicabilidad no es preocupante en ninguno de los ámbitos por tratarse de pacientes encuadrados en la definición de Parkinson temprano, con una prueba índice pertinente y una prueba de referencia coherente con la práctica clínica habitual de la población diana.</p>

Tabla 5. Valoración de los artículos según el método QUADAS-2. Leyenda: ↑ = elevado ↓ = bajo - = indefinido. Solo se hizo referencia a los aspectos específicos de los artículos que no fueron previamente expuestos en el apartado anterior.

Una vez expuestos los resultados del análisis QUADAS -2, hay que destacar los patrones más consistentes que se han producido. En primer lugar, hallen general un alto valor en la aplicabilidad de los estudios, lo que demuestra que se encienden en la línea marcada por la pregunta planteada al inicio de este trabajo. Aun así, esta alineación no evita la existencia de problemas de validez interna en los estudios abarcados. Los numerosos sesgos encontrados obligan a que los datos se interpreten con la máxima cautela posible, ya que los procedimientos pueden haber conducido fácilmente a la sobreestimación.

El aspecto anteriormente comentado sobre el cálculo de los puntos de corte de los biomarcadores con los mismos datos que son posteriormente analizados obliga a que se tomen los datos con cautela, y más que como resultados definitivos, como resultados exploratorios a partir de los cuales plantear nuevos estudios que permitan conseguir una validación que haga posible la traslación a la práctica clínica habitual.

Una vez analizados los artículos, se trató de hacer una comparación de ellos para evaluar los mejores candidatos. Además de encontrar las limitaciones metodológicas de los estudios seleccionados, existe otra barrera, y esa es la heterogeneidad de las muestras empleadas para la medición de los biomarcadores. Se usa tanto saliva, como plasma, suero o lágrimas. Cada uno de los biofluidos presenta unas limitaciones específicas, bien de obtención o bien fuentes de variación específicas. Por ello, las diferencias que se han encontrado entre los biomarcadores no se deben únicamente a él, sino también a los protocolos de recogida y preparación de la muestra, dificultándose así la comparación clínica.

En lo referente al flujo y los tiempos, artículos en los que se incorpora el concepto de la readjudicación, precedida por un tiempo de seguimiento, tales como Liu G. et. al. (2022) o Yi X et. al. (2021), proporcionan una mayor robustez en los resultados que se obtienen. En estos artículos, como en Rutledge J. et. al. (2024), también encontramos

5.4. Biomarcadores relacionados con la alfa-synucleina

La α -synucleina es una proteína neuronal que está muy relacionada con la fisiopatología de la enfermedad, y que, además, está presente en diversas formas en múltiples fluidos.

Por un lado, Chen W. R. et. al. (2021) estudia una forma fosforilada de la proteína, relevante en la patología, y su presencia en el suero diluido, obteniendo buenos resultados con potencia condicionada al pequeño tamaño muestra.

La forma en exosomas neuronales presentes en plasma es estudiada por Jiao Y. et. al. (2023), en combinación con marcadores neuroinflamatorios en la misma muestra. Con ello se trata de mostrar un espejo lo más próximo posible al SNC.

Rastogi et. al. (2023) usa un fluido de carácter no invasivo, la saliva, lo que también conlleva asociados posibles problemas preanalíticos si la recogida no se hace de forma correcta. No solo miran la α -synucleina que se encuentra en saliva, también busca la que se encuentra en vesículas en busca de señales más claras. Así fue, observaron mejores resultados discriminativos en el recuento de vesículas que en recuento de α -synucleina.

Liu G. et. al. (2022), cuya prueba de referencia tenía una robustez especial por el seguimiento y reconfirmación del diagnóstico, pone el foco en la α -synucleina eritrocitaria, tanto la oligomérica como la libre, ya que en la formación de las placas de Lewy presentes en la enfermedad se produce esa agregación.

Como muestra más invasiva tenemos el líquido cefalorraquídeo analizado en Russo M.J. et. al. (2021), comparando en tres laboratorios, y demostrando que el acumulo de α -synucleina mal plegada en el cerebro es el biomarcador más robusto y reproducible relacionado con la α -synucleina, de entre los estudios analizados en este trabajo.

5.5. Biomarcadores basados en microARNs (miRNAs)

El interés por este tipo de moléculas se basa en que tienen un papel regulador importante. De entre los artículos analizados, encontramos dos en los que se habla sobre ellos.

Chen Q et al. (2021) proponen miR-133b y miR221-3p como biomarcadores a investigar en plasma para el diagnóstico temprano de la EP. Aunque obtuvieron resultados interesantes y prometedores, hay que entender que las moléculas de ARN están espacialmente condicionadas a factores preanalíticos que las pueden alterar, por tratarse de moléculas de elevada sensibilidad.

A fin de eliminar ese problema, o por lo menos disminuirlo, en el estudio de He S. et al. (2021) se analizan los micro ARN que hay específicamente en el interior de las vesículas extracelulares. Aun así, no se pueden sacar conclusiones muy extensas de este artículo para este trabajo por el pequeño grupo de estadio prodrómico que se usa en comparación de los grupos de estadios más avanzados.

Lo cierto es que en ambos artículos se muestran resultados prometedores para los mi ARN, aunque son muy iniciales, pero aun así es una línea en la que sería interesante continuar la investigación.

5.6. Paneles proteicos y DDC como biomarcadores

La idea de usar paneles proteicos extensos permite dar respuesta al problema de la heterogeneidad del Parkinson, lo que podría aumentar la sensibilidad y especificidad de las pruebas.

Con esa idea, Rutledge et al. (2024) estudia un panel múltiple de proteínas, buscando una huella o nuevos candidatos a futuros estudios. En él, la dopa descarboxilasa (DDC), enzima implicada en la síntesis de dopamina, tiene

resultados especialmente prometedores en comparación con otras proteínas cuya presencia estaba alterada también en relación con los controles.

La realidad es que el estudio de paneles proteicos es en este artículo relevante como criba de candidatos a biomarcadores que como herramienta diagnóstica en sí, aunque la heterogeneidad de la enfermedad hace que este tipo de paneles sean una herramienta que investigar, pues se podrían poner de manifiesto con ellas varias vías fisiopatológicas a la vez.

5.7. Biomarcadores relacionados con las neurotrofinas

El BDNF, que se encuentran relacionados con el correcto funcionamiento de la sinapsis neuronal, se encuentra disminuido como en los estudios realizados por Yi X et al. (2021), lo que se correlaciona además con aumento de su precursor, que puede activar vías que debilitan la sinapsis.

En el estudio por ello vemos que una disminución del cociente entre el BDNF y su precursor como la que observan en los resultados indicaría un estado prodrómico del Parkinson.

Sus hallazgos se acompañan de un seguimiento reevaluatorio, y hablan de una posible estratificación, por ser peor la evolución de los síntomas cuanto menor es el ratio en esos estadios tempranos.

Lo cierto es que el hecho de que estas moléculas se encuentren alteradas en otras patologías que afectan al sistema nervioso central hace que no puedan ser consideradas como buenos biomarcadores tempranos aislados, si no más bien como una opción complementaria en paneles de biomarcadores múltiples, o como herramienta estratificante.

5.8. Biomarcadores de firmas metabólicas

Los resultados o subproductos de diversas vías metabólicas pueden dar una visión global del estado de estas rutas, informando del estado biológico de los individuos.

Konjevod M et al. (2022) exploran una batería de metabolitos de los que extrae unos candidatos que reflejan el estado del sistema del paciente con EP temprana en relaciona los sujetos sanos, aunque con un pequeño tamaño muestral.

El hecho de que sean productos metabólicos hace que cambios en dieta, medicación o en las comorbilidades existentes pueda provocar alteraciones que compliquen el diagnóstico.

Por esto, más que como un biomarcador que se pueda incluir en la clínica habitual, el uso de este estudio es más exploratorio sobre el estado de los pacientes, o bien como paneles complementarios para el diagnóstico, siempre acompañado de pruebas más específicas o menos variables por la rutina de los pacientes.

5.9. Limitaciones del presente TFG

Como limitaciones en este trabajo, la principal que se observa es que todo el proceso ha sido realizado y evaluado por una única persona. Aunque existió consenso en decisión de criterios de inclusión y exclusión o en la formulación de la pregunta, el resto del proceso sistematizado se realizó de forma autónoma, lo que hace que puedan aparecer sesgos en mi evaluación.

También hay que hacer referencia a la limitación del idioma o las fuentes; aunque con el usuario de la universidad se obtuvo acceso a múltiples bases de datos, no se eliminó por completo es limitación al haber dejado artículos fuera de la revisión por ese hecho.

A la hora de evaluar los artículos en el apartado de la discusión se trató de emplear una guía que permitiera objetivar el proceso para disminuir el impacto de la problemática de ser una única revisora.

Un sesgo que no ha sido nombrado en la evaluación de los artículos, pero que sí que afecta directamente a la presente revisión, es el sesgo de publicación. Éste dice que es más fácil que los resultados positivos o llamativos acaben siendo publicados, por lo que eso siempre hará a que se tienda a una sobreestimación del valor de algunas pruebas, debido a que aquellos estudios en los que los resultados sean más esperanzadores serán más probablemente publicados.

La última limitación relevante es la ausencia de metaanálisis. El motivo de esto fue la heterogeneidad de los biomarcadores, así como biofluidos, técnicas analíticas o sujetos. Esto hacía imposible una comparación cuantitativa de los resultados, y en su lugar, se elaboró la síntesis narrativa estructurada por biomarcador.

CONCLUSIONES

Con la evidencia recabada en esta revisión, los biomarcadores relacionados con la α -Syn parecen ser los candidatos más consistentes para el diagnóstico temprano. Se observaron rendimientos altos con este biomarcador, especialmente en líquido cefalorraquídeo, aunque esto implique el problema de la invisibilidad.

Los fluidos periféricos obtienen menos evidencia, pero la suficiente como para ser considerados candidatos prometedores para continuar con estudios: Entre ellos encontramos los productos metabólicos, el BDNF o los miARNs. El DDC, aunque muy alineado con la biología del Parkinson, presenta validez si se asocia con la de α -Syn especialmente, más que estudiándolo de forma aislada.

También se observa una tónica habitual de una metodología que hace que los sesgos sean más comunes de lo deseado.

No ha sido posible hablar de un mejor biomarcador de entre y todos los analizados, pero con lo observado si se puede incidir en la necesidad de hacer estudios con cohortes prospectivas, multicéntricos y en los que se intenté la combinación de biomarcadores en paneles que puedan incrementar la capacidad discriminativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C., Halliday G.M., Brundin P. Volkmann J. et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 3, 17013 (2017). DOI: org/10.1038/nrdp.2017.13
2. Raúl Martínez-Fernández. , Carmen Gasca-Salas C., Álvaro Sánchez-Ferro, José Ángel Obeso ACTUALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON [REV. MED. CLIN. CONDES - 2016; 27(3) 363-379] DOI: 10.1016/j.rmclc.2016.06.010
3. Riboldi GM, Frattini E, Monfrini E, Frucht SJ, Di Fonzo A. A Practical Approach to Early-Onset Parkinsonism. *J Parkinsons Dis.* 2022;12(1):1-26. doi: 10.3233/JPD-212815.
4. Brooker SM, Gonzalez-Latapi P. Biomarkers in Parkinson's Disease. *Neurol Clin.* 2025 May;43(2):229-248. doi: 10.1016/j.ncl.2024.12.005.
5. Lue LF, Walker DG, Adler CH, Shill H, Tran H, Akiyama H, Sue LI, Caviness J, Sabbagh MN, Beach TG. Biochemical increase in phosphorylated alpha-synuclein precedes histopathology of Lewy-type synucleinopathies. *Brain Pathol.* 2012 Nov;22(6):745-56. doi: 10.1111/j.1750-3639.2012.00585.x.
6. Iwatsubo T. Aggregation of alpha-synuclein in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2003 oct;250 Suppl 3:III11-4. doi: 10.1007/s00415-003-1303-x.
7. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L; Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord.* 2004 Sep;19(9):1020-8. doi: 10.1002/mds.20213.
8. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 Oct;30(12):1591-601. doi: 10.1002/mds.26424

9. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, Stern MB, Tilley BC, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, Van Hilten JJ, LaPelle N. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord*. 2007 Jan;22(1):41-7. doi: 10.1002/mds.21198.
10. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Mar;55(3):181-4. doi: 10.1136/jnnp.55.3.181.
11. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
12. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. Erratum in: *J Am Geriatr Soc*. 2019 Sep;67(9):1991. doi: 10.1111/jgs.15925.
13. Biomarkers Definitions Working Group.. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Mar;69(3):89-95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989.
14. Merchant KM, Cedarbaum JM, Brundin P, Dave KD, Eberling J, Espay AJ, Hutten SJ, Javidnia M, Luthman J, Maetzler W, Menalled L, Reimer AN, Stoessel AJ, Weiner DM; The Michael J. Fox Foundation Alpha Synuclein Clinical Path Working Group. A Proposed Roadmap for Parkinson's Disease Proof of Concept Clinical Trials Investigating Compounds Targeting Alpha-Synuclein. *J Parkinsons Dis*. 2019;9(1):31-61. doi: 10.3233/JPD-181471. PMID: 30400107

15. Merchant KM, Cedarbaum JM, Brundin P, Dave KD, Eberling J, Espay AJ, Hutten SJ, Javidnia M, Luthman J, Maetzler W, Menalled L, Reimer AN, Stoessl AJ, Weiner DM; The Michael J. Fox Foundation Alpha Synuclein Clinical Path Working Group. A Proposed Roadmap for Parkinson's Disease Proof of Concept Clinical Trials Investigating Compounds Targeting Alpha-Synuclein. *J Parkinsons Dis.* 2019;9(1):31-61. doi: 10.3233/JPD-181471.
16. Shaheen N, Shaheen A, Osama M, Nashwan AJ, Bharmauria V, Flouty O. MicroRNAs regulation in Parkinson's disease, and their potential role as diagnostic and therapeutic targets. *NPJ Parkinsons Dis.* 2024 Oct 5;10(1):186. doi: 10.1038/s41531-024-00791-2.
17. Li Y, Yang Y, Zhao A, Luo N, Niu M, Kang W, Xie A, Lu H, Chen L, Liu J. Parkinson's disease peripheral immune biomarker profile: a multicentre, cross-sectional and longitudinal study. *J Neuroinflammation.* 2022 May 24;19(1):116. doi: 10.1186/s12974-022-02481-3..
18. Palasz E, Wysocka A, Gasiorowska A, Chalimoniuk M, Niewiadomski W, Niewiadomska G. BDNF as a Promising Therapeutic Agent in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 10;21(3):1170. doi: 10.3390/ijms21031170..
19. Xylaki M, Chopra A, Weber S, Bartl M, Outeiro TF, Mollenhauer B. Extracellular Vesicles for the Diagnosis of Parkinson's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov Disord.* 2023 Sep;38(9):1585-1597. doi: 10.1002/mds.29497. Epub 2023 Jul 14. PMID: 37449706.
20. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5:210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4.
21. Chen WR, Chen JC, Chang SY, Chao CT, Wu YR, Chen CM, et al. Phosphorylated α -synuclein in diluted human serum as a biomarker for Parkinson's disease. *Biomed J.* 2022;45:914-22. Available online 2021 Dec 31. doi:10.1016/j.bj.2021.12.010.
22. Jiao Y, Zhu X, Zhou X, Li Y, Zhou L, Zhao A, et al. Collaborative plasma biomarkers for Parkinson disease development and progression: A cross-

- sectional and longitudinal study. *Eur J Neurol.* 2023;30:3090-7. doi:10.1111/ene.15964.
23. Rastogi S, Rani K, Rai S, Singh R, Bharti PS, Sharma V, et al. Fluorescence-tagged salivary small extracellular vesicles as a nanotool in early diagnosis of Parkinson's disease. *BMC Med.* 2023;21:335. doi:10.1186/s12916-023-03031-
24. Russo MJ, Orru CD, Concha-Marambio L, Giaisi S, Groveman BR, Farris CM, et al. High diagnostic performance of independent alpha-synuclein seed amplification assays for detection of early Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2021;9:179. doi:10.1186/s40478-021-01282-8.
25. Konjevod M, Sáiz J, Barbas C, Bergareche A, Ardanaz E, Huerta JM, et al. A set of reliable samples for the study of biomarkers for the early diagnosis of Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2022;13:844841. doi:10.3389/fneur.2022.844841.
26. Abdi IY, Bartl M, Dakna M, Abdesselem H, Majbour N, Trenkwalder C, et al. Cross-sectional proteomic expression in Parkinson's disease-related proteins in drug-naïve patients vs healthy controls with longitudinal clinical follow-up. *Neurobiol Dis.* 2023;177:105997. Available online 2023 Jan 10. doi:10.1016/j.nbd.2023.105997.
27. Rutledge J, Lehallier B, Zarifkar P, Moran Losada P, Shahid-Besanti M, Western D, et al. Comprehensive proteomics of CSF, plasma, and urine identify DDC and other biomarkers of early Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2024;147:52. doi:10.1007/s00401-024-02706-0.
28. Chen Q, Deng N, Lu K, Liao Q, Long X, Gou D, et al. Elevated plasma miR-133b and miR-221-3p as biomarkers for early Parkinson's disease. *Sci Rep.* 2021;11:15268. doi:10.1038/s41598-021-94734-z.
29. He S, Huang L, Shao C, Nie T, Xia L, Cui B, et al. Several miRNAs derived from serum extracellular vesicles are potential biomarkers for early diagnosis and progression of Parkinson's disease. *Transl Neurodegener.* 2021;10:25. doi:10.1186/s40035-021-00249-y.
30. Liu G, Yu Z, Gao L, Zheng Y, Feng T. Erythrocytic alpha-synuclein in early Parkinson's disease: A 3-year longitudinal study. *Parkinsonism Relat*

- Disord. 2022;104:44-8. Available online 2022 Oct 4. doi:10.1016/j.parkreldis.2022.09.011.
31. Yi X, Yang Y, Zhao Z, Xu M, Zhang Y, Sheng Y, et al. Serum mBDNF and ProBDNF expression levels as diagnosis clue for early stage Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2021;12:680765. doi:10.3389/fneur.2021.680765.
32. Ciapponi A. QUADAS-2: instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica. *Evid Act Pract Ambul.* 2015;18(1):22-30. doi:10.51987/evidencia.v18i1.6341

