

Biomarcadores diagnósticos y pronósticos de las enfermedades neurodegenerativas y desmielinizantes. Influencia de la Microbiota intestinal.

Diagnostics and prognostics biomarkers of neurodegenerative and demyelinating diseases. Influence of the gut microbiota.

Emily Dayana Guzmán Ramos ¹ 

Alison Dennise Santamaria Enríquez ¹ 

Piedad Elizabeth Acurio Padilla ¹ 

Francisco Xavier Poveda Paredes ¹ 

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato. Ecuador.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: ma.emilydgr80@uniandes.edu.ec

Recibido: 25/05/2025.

Aprobado: 10/09/2025.

Editor: Yasnay Jorge Saíenz.

Aprobado por: Silvio Emilio Niño Escofet.

RESUMEN

Las patologías neurodegenerativas y desmielinizantes, tales como el Alzheimer, el Parkinson y la esclerosis múltiple, constituyen un reto considerable para la salud pública debido a su elevada incidencia y la falta de terapias curativas. Identificar biomarcadores fiables es esencial para el diagnóstico temprano, la valoración del pronóstico y el seguimiento a la evolución de estas enfermedades. En años recientes, se ha demostrado el rol del microbioma intestinal en la patogénesis de patologías del sistema nervioso central, a través del eje entre intestino y cerebro. Este soporte, que une el sistema digestivo con el sistema nervioso central a través de procesos inmunológicos, metabólicos y neuronales, podría tener un impacto en la neuroinflamación y la neurodegeneración. Los biomarcadores provenientes de la microbiota, tales

ABSTRACT

Neurodegenerative and demyelinating diseases, such as Alzheimer's, Parkinson's, and multiple sclerosis, pose a significant challenge to public health due to their high incidence and lack of curative therapies. Identifying reliable biomarkers is essential for early diagnosis, prognostic assessment, and monitoring the progression of these diseases. In recent years, the role of the gut microbiome in the pathogenesis of central nervous system pathologies, through the gut-brain axis, has been demonstrated. This support, which connects the digestive system to the central nervous system through immunological, metabolic, and neuronal processes, could have an impact on neuroinflammation and neurodegeneration. Microbiota-derived biomarkers, such as metabolites, microbiota products, and changes in microbiome composition, are presented as tools with

como metabolitos, productos de la microbiota y modificaciones en la composición del microbioma, se presentan como instrumentos con gran potencial para incrementar la exactitud en el diagnóstico y anticipar el progreso de estas enfermedades. Este análisis se fundamentó en una revisión sistemática y descriptiva de los estudios científicos más recientes con el propósito de examinar la conexión entre la microbiota intestinal y las patologías neurodegenerativas, además de reconocer los biomarcadores más pertinentes para su diagnóstico y pronóstico. Los descubrimientos resaltan la relevancia de continuar con la investigación en este campo para crear tácticas terapéuticas novedosas fundamentadas en la regulación de la microbiota intestinal.

Palabras clave: microbiota, neurodegeneración, biomarcadores, eje intestino-cerebro, desmielinización

great potential to increase diagnostic accuracy and anticipate the progression of these diseases. This analysis was based on a systematic and descriptive review of the most recent scientific studies with the aim of examining the connection between the intestinal microbiota and neurodegenerative pathologies, in addition to identifying the most relevant biomarkers for their diagnosis and prognosis. The findings highlight the importance of continuing research in this field to develop novel therapeutic strategies based on the regulation of the intestinal microbiota.

Keywords: microbiota, neurodegeneration, biomarkers, gut-brain axis, demyelination

Introducción

Los biomarcadores microbianos son moléculas biológicas derivadas de microorganismos como bacterias, virus, hongos y otros, que suelen ser detectados y medidos en diferentes muestras biológicas como sangre, heces, saliva, orina y demás. Estos biomarcadores pueden incluir proteínas, ácidos nucleicos (ADN o ARN), lípidos, metabolitos y otros componentes celulares.⁽¹⁾ Los biomarcadores son esenciales en el diagnóstico temprano de las enfermedades neurodegenerativas y desmielinizantes, su diferencial, el monitoreo de la progresión y la eficacia del tratamiento.⁽²⁾

Los biomarcadores detectados en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son cruciales para el diagnóstico precoz, evolución y tratamiento de varias entidades neurológicas, por ejemplo: en el Alzheimer, los biomarcadores utilizados son el beta-amiloide y la proteína tau a nivel del LCR; en el Parkinson, la α -sinucleína, mientras que, en la esclerosis múltiple, las bandas oligoclonales.

Los avances tecnológicos en la determinación biomolecular han generado una perspectiva precoz en el diagnóstico, en la individualización del tratamiento y el desarrollo de nuevas terapias biológicas y génicas. ⁽³⁾

La relación entre la microbiota intestinal y las enfermedades neurodegenerativas y desmielinizantes, se investiga a través del eje intestino-cerebro, que comprende mecanismos de comunicación bidireccional mediados por neurotransmisores, metabolitos microbianos y citoquinas. La disfunción de la barrera intestinal puede facilitar la translocación de bacterias y sus productos hacia el Sistema Nervioso Central (SNC), lo que desencadena respuestas inflamatorias que contribuyen a la neurodegeneración. ^(4,5)

La relación entre la microbiota intestinal y la esclerosis múltiple, así como el eje intestino cerebro sugiere que los cambios en la composición de la microbiota pueden influir en la susceptibilidad y la progresión de esta enfermedad a través de varios mecanismos: la modulación del sistema inmune, la producción de metabolitos que afectan la barrera hematoencefálica y la inflamación sistémica. ⁽⁶⁾

Para el diagnóstico del Alzheimer se usan dos biomarcadores esenciales, el primero, la beta-amiloide (BA), un péptido formado a partir del procesamiento anormal de la proteína precursora del amiloide (APP) y acumulado en placas seniles fuera de las neuronas. La acumulación de estas placas son los marcadores característicos de la enfermedad y se cree que son aquellos que contribuyen a su inicio y progresión. Este biomarcador se puede determinar en el LCR o mediante imágenes PET con ligandos específicos para beta-amiloide. ⁽⁷⁾

El segundo marcador es la proteína Tau, que tiene como función estabilizar los microtúbulos de las neuronas. En el Alzheimer, se despliega anormalmente y forma ovillos neurofibrilares dentro de las neuronas que están correlacionados con la degeneración neuronal y la pérdida de la función cognitiva. De igual manera, se pueden medir en el LCR o mediante PET. ⁽⁸⁾

En cuanto al Parkinson, la α -sinucleína es una proteína presináptica involucrada en la regulación de la liberación de neurotransmisores y la plasticidad simpática. En esta

enfermedad, la α -sinucleína se acumula de manera anormal lo que forma agregados insolubles conocidos como cuerpos de Lewy, a nivel de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra del cerebro. ⁽⁹⁾

Esta proteína se puede detectar en el LCR mediante técnicas de ensayo como ELISA o a través métodos de imagenología como el PET con ligandos específicos para la α -sinucleína, con el fin de detectar y cuantificar su acumulación cerebral en estos pacientes. ⁽¹⁰⁾

En cuanto al diagnóstico de la esclerosis múltiple, se utilizan las bandas oligoclonales en LCR como biomarcadores microbianos, las mismas son bandas de inmunoglobulinas (anticuerpos) y se forman debido a una respuesta inmune local en el SNC, lo que indica una producción intratecal de inmunoglobulinas. ⁽¹¹⁾ La técnica estándar para su detección es la electroforesis en gel de agarosa del LCR.

El objetivo de la presente investigación es actualizar conocimientos sobre la relación entre el microbioma y las enfermedades neurodegenerativas, las metodologías y tecnologías utilizadas para su análisis.

Método

Se realizó una revisión bibliográfica sistemática y descriptiva, restringida a los idiomas inglés y español. Así mismo, se consideraron artículos científicos de destacada pertinencia médica dentro de la comunidad académica, se emplearon rigurosos criterios de búsqueda: “biomarcadores microbianos”, “enfermedades neurodegenerativas”, “desmielinizantes”, “microbiota”. Durante el periodo comprendido entre mayo – julio del 2024.

Los criterios de inclusión que se establecieron fueron publicaciones desde el año 2019 hasta junio del 2024, artículos científicos de revistas indexadas y de alto impacto, revisiones bibliográficas sistemáticas, metaanálisis, libros con sus respectivas actualizaciones y referencias en relación con la literatura médica que abordan varios puntos importantes en biomarcadores microbianos en enfermedades neurodegenerativas y desmielinizantes.

De acuerdo con la metodología PRISMA, se realizó una identificación exhaustiva de información actualizada basada en datos electrónicos tales como: SciELO, Elsevier, Pubmed, Chrocrane, Epistemonikos y diferentes revistas como Medigraphic Artemisa, Medicrit, Science, Recimundo. Se recolectaron alrededor de 80 registros y luego de eliminación de los duplicados para constar con 38 revisiones, de las cuales se eliminaron 18 luego de revisar las fechas de publicación, títulos y resúmenes. Dentro de los artículos elegibles permanecieron 20 artículos y luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, restamos 9 de ellos se incluyeron para análisis y síntesis 11 artículos publicados.

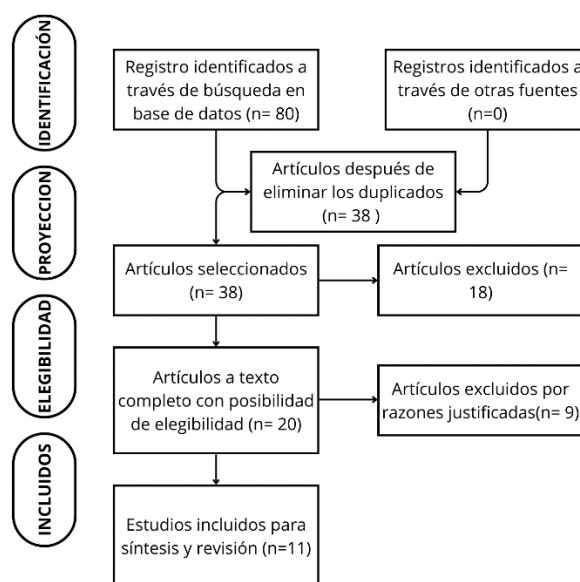


Figura 1: Metodología Prisma

Desarrollo

Los biomarcadores son moléculas biológicas derivadas de microorganismos como bacterias, virus, hongos y otros y pueden ser detectados y medidos en diversas muestras biológicas, como en la sangre, heces, saliva y orina. Estos biomarcadores abarcan proteínas, ácidos nucleicos (ADN o ARN), lípidos, metabolitos y otros componentes celulares. Su relevancia en el ámbito de las enfermedades neurodegenerativas y desmielinizantes, como Alzheimer, Parkinson y esclerosis múltiple, es fundamental debido a su capacidad para facilitar el

diagnóstico temprano, distinguir entre diferentes enfermedades y monitorizar la progresión y la eficacia del tratamiento.

Se han descrito diversas vías a través de las cuales la microbiota establece una relación predictora o diagnóstica de las enfermedades neurodegenerativas y desmielinizantes. Está demostrado que la microbiota intestinal a través de factores neurológicos y mediante los sistemas endocrino e inmune influye en el desarrollo de este tipo de enfermedades neurológicas. Figura 2

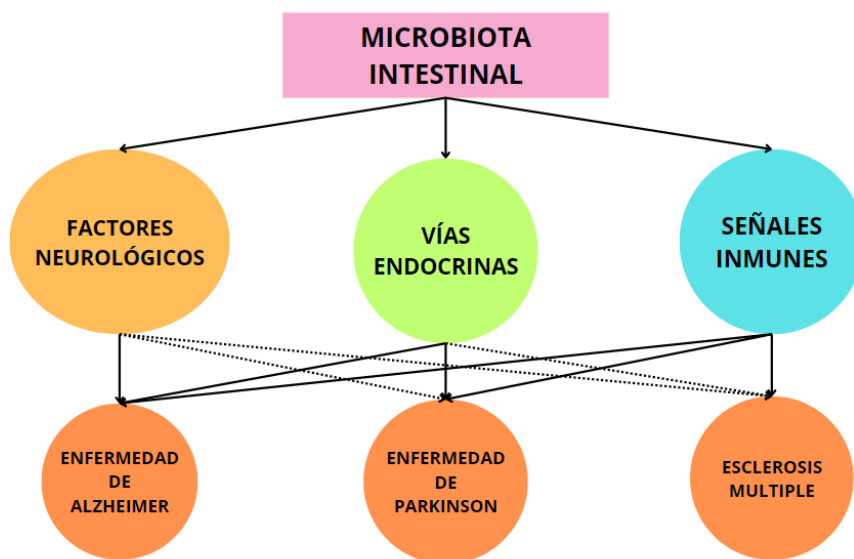


Figura 2. Diferentes vías de la relación entre la microbiota intestinal y las enfermedades neurodegenerativas y desmielinizantes. Figura adaptada del artículo Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis (Westfall et al., 2019).

Enfermedad de Alzheimer

En la enfermedad de Alzheimer, los biomarcadores clave son el péptido beta-amiloide y la proteína tau, ambos medibles en el LCR. El beta-amiloide (BA) es un péptido formado a partir del procesamiento anormal de la proteína precursora del amiloide (APP) y se acumula en placas seniles fuera de las neuronas, por lo que es marcador característico de la EA. La proteína tau, por su parte, se despliega anormalmente y forma ovillos neurofibrilares dentro de las neuronas, correlacionándose con la degeneración neuronal y la pérdida de la función cognitiva. Estos biomarcadores pueden ser medidos mediante técnicas de imágenes PET con ligandos específicos para beta-amiloide y tau, así como determinados en el LCR.

Enfermedad de Parkinson

En la enfermedad de Parkinson, la α -sinucleína es un biomarcador crucial. Esta proteína presináptica está involucrada en la regulación de la liberación de neurotransmisores y la plasticidad sináptica. En Parkinson, la α -sinucleína se acumula de manera anormal y forma agregados insolubles conocidos como cuerpos de Lewy en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra del cerebro. La detección de α -sinucleína se realiza en el LCR mediante técnicas de ensayo como ELISA o mediante métodos de imagenología como el PET con ligandos específicos para α -sinucleína.

Esclerosis múltiple (EM)

En el diagnóstico de la esclerosis múltiple, las bandas oligoclonales en el LCR son biomarcadores esenciales. Estas bandas de inmunoglobulinas (anticuerpos) se forman debido a una respuesta inmune local en el Sistema Nervioso Central, lo que indica una producción intratecal de inmunoglobulinas. La detección de estas bandas se lleva a cabo mediante electroforesis en gel de agarosa del LCR.

La investigación sobre la relación entre la microbiota intestinal y enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson se centra en el eje intestino-cerebro. Este eje comprende mecanismos de comunicación bidireccional mediados por neurotransmisores, metabolitos microbianos y citoquinas. La disfunción de la barrera intestinal puede facilitar la translocación de bacterias y sus productos hacia el Sistema Nervioso Central, dando origen a respuestas inflamatorias que contribuyen a la neurodegeneración. En el caso de la esclerosis múltiple, los cambios en la composición de la microbiota pueden influir en la susceptibilidad y la progresión de la enfermedad a través de varios mecanismos e incluyen la modulación del sistema inmune, la producción de metabolitos que afectan la barrera hematoencefálica y la inflamación sistémica.

Para el diagnóstico de estas enfermedades, se utilizan diversas técnicas para detectar y medir los biomarcadores mencionados:

- Líquido cefalorraquídeo (LCR): Utilizado para medir beta-amiloide y tau en Alzheimer, α -sinucleína en Parkinson y bandas oligoclonales en esclerosis múltiple.

Biomarcadores diagnósticos y pronósticos de las enfermedades neurodegenerativas y desmielinizantes. Influencia de la Microbiota intestinal

- PET (tomografía por emisión de positrones): Utilizada para detectar y cuantificar la acumulación de beta-amiloide y tau en Alzheimer, y α -sinucleína en Parkinson.
- ELISA: Una técnica de ensayo utilizada para detectar α -sinucleína en el LCR en el diagnóstico de Parkinson.
- Electroforesis en gel de agarosa: Método estándar para detectar bandas oligoclonales en el LCR en el diagnóstico de esclerosis múltiple.

Tabla I. Tabla de comparación de la sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos de diagnósticos respectivamente con su sensibilidad y especificidad.

	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Líquido cefalorraquídeo (LCR)	85 – 90 %	80 – 90 %
PET (tomografía por emisión de positrones)	85 – 95 %	80 – 90 %
ELISA	80 – 90 %	75 – 85 %
Electroforesis en gel de agarosa	N/A	N/A

Fuente: Tesis Doctoral Presentada Por Juan Francisco Cuadros Muñoz Para Optar AT de. BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO Y SANGRE PARA EL DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS INFECCIOSAS. Uma.es. [citado el 1 de julio de 2024].

Los biomarcadores microbianos, moléculas biológicas derivadas de microorganismos como bacterias, virus, hongos y otros, desempeñan un papel crucial en la detección y monitoreo de diversas enfermedades, incluidas las neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson y esclerosis múltiple. Estos biomarcadores pueden ser proteínas, ácidos nucleicos (ADN o ARN), lípidos, metabolitos y otros componentes celulares, y suelen ser detectados en muestras biológicas como sangre, heces, saliva y orina.

En la enfermedad de Alzheimer, los biomarcadores más relevantes incluyen beta-amiloide y tau en el líquido cefalorraquídeo (LCR). El péptido beta-amiloide se forma a partir del procesamiento anormal de la proteína precursora del amiloide (APP) y se acumula en placas seniles fuera de las neuronas, mientras que la proteína tau se despliega anormalmente y forma ovillos neurofibrilares dentro de las neuronas. Estas alteraciones son características del Alzheimer y se pueden medir en el LCR o mediante imágenes PET con ligandos específicos.

En la enfermedad de Parkinson, la acumulación anormal de α -sinucleína en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra del cerebro es un marcador distintivo. La α -sinucleína, una proteína presináptica, forma agregados insolubles conocidos como cuerpos de Lewy. Esta proteína se puede detectar en el LCR mediante técnicas de ensayo como ELISA o mediante métodos de imagenología como el PET.

En la esclerosis múltiple, las bandas oligoclonales en el LCR son biomarcadores clave. Estas bandas son inmunoglobulinas que se forman debido a una respuesta inmune local en el Sistema Nervioso Central, indican una producción intratecal de inmunoglobulinas. La técnica estándar para detectar estas bandas es la electroforesis en gel de agarosa del LCR.

La relación entre la microbiota intestinal y las enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer y el Parkinson, se estudia a través del eje intestino-cerebro, que implica mecanismos de comunicación bidireccional mediados por neurotransmisores, metabolitos microbianos y citoquinas. La disfunción de la barrera intestinal puede permitir la translocación de bacterias y sus productos al Sistema Nervioso Central, lo que provoca respuestas inflamatorias que contribuyen a la neurodegeneración.

En la esclerosis múltiple, los cambios en la composición de la microbiota intestinal pueden influir en la susceptibilidad y progresión de la enfermedad. Esto se debe a varios mecanismos, como la modulación del sistema inmune, la producción de metabolitos que afectan la barrera hematoencefálica y la inflamación sistémica, que puede influir en la actividad de la enfermedad.

El estudio de biomarcadores microbianos en enfermedades neurodegenerativas y desmielinizantes es esencial para el diagnóstico temprano, la distinción entre diferentes patologías, y el monitoreo de la progresión y la eficacia del tratamiento. Además, la investigación sobre la relación entre la microbiota intestinal y estas enfermedades ofrece nuevas perspectivas para el desarrollo de terapias personalizadas y la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Conclusiones

La microbiota intestinal influye en enfermedades a través del eje intestino-cerebro, afectando procesos como la producción de metabolitos, la respuesta inmunitaria y la protección de barreras biológicas. Aunque la tecnología de secuenciación ha mejorado el estudio de la microbiota, se necesita más investigación para entender su variabilidad individual, determinar relaciones causales y evaluar tratamientos. La falta de tratamientos efectivos para enfermedades neurodegenerativas y desmielinizantes, como Alzheimer, Parkinson y esclerosis múltiple, representa un desafío para la medicina. Por ello, se han desarrollado técnicas para su diagnóstico temprano, en el que los biomarcadores microbianos derivados de microorganismos pueden facilitar tanto la detección como el tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Requena T, Velasco M. Microbioma humano en la salud y la enfermedad. Rev Clin Esp 2021 [citado 05/07/2024];221(4):233–40. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2019.07.004>
2. Sathish Selvam S, Ayyavoo V. Biomarcadores en enfermedades neurodegenerativas: una visión amplia. Exploración de Neuroprot Ther. 2024 [citado 05/07/2024];4:119–147. Disponible en:
https://www-explorationpub-com.translate.goog/Journals/ent/Article/100475?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc
3. Cobo C. Actualización en demencias y cuidados: dónde estamos y hacia dónde vamos. España: Aula Magna; 2024.
4. López-Villodres JA, Escamilla A, Mercado-Sáenz S, Alba-Tercedor C, Rodriguez-Perez LM, Arranz-Salas I, et al. Microbiome alterations and Alzheimer's disease: Modeling strategies with transgenic mice. Biomedicine. 2023 [citado 05/07/2024];11(7):1846. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37509487/>

5. Llinás Delgado A, Vargas Moranth R. Eje microbiota-Intestino-Cerebro. Ciencia Latina 2023 [citado 05/07/2024];7(2):4531–47. Disponible en: <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/5666>
6. Ordoñez-Rodríguez A, Roman P, Rueda-Ruzafa L, Campos-Rios A, Cardona D. Changes in gut Microbiota and multiple sclerosis: A systematic review. Int J Environ Res Public Health 2023 [citado 05/07/ 2024];20(5):4624. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36901634/>
7. Janeiro MH, Ardanaz CG, Sola-Sevilla N, Dong J, Cortés-Erice M, Solas M, et al. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. Adv Lab Med 2021 [citado 05/07/2024];2(1):39–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/almed-2020-0109>
8. Ibáñez Cunchillos C. Enfermedad de Parkinson y relación con el tubo digestivo. Intervención enfermera. [Tesis] España: Universidad de Valladolid; 2021.
9. Gantiva Gantiva M, Rey Buitrago M. Obtención y caracterización parcial de un mutante de la proteína recombinante α -sinucleína, y producción de su anticuerpo policlonal. Rev. Colombiana de Química. 2023 [citado 05/07/2024];52(2):1-15. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/rcolquim/article/view/111120>
10. Aguilar Juárez P. Bandas oligoclonales y otros estudios paraclínicos. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023 [citado 05/07/2024];51(2):46-47. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revneuneupsi/nnp-2023/nnp232e.pdf>

Declaración de conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses

Financiamiento

Esta investigación no contó con financiamiento

Contribución de autoría

Los autores participaron en igual medida en la curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, recursos, software, supervisión, validación, visualización, redacción – borrador original y redacción – revisión y edición.



Los artículos de la [Revista Correo Científico Médico](#) perteneciente a la Universidad de Ciencias Médicas de Holguín se comparten bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional Email: publicaciones@infomed.sld.cu