



Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Xochimilco

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Biomarcadores inflamatorios en pacientes con esclerosis múltiple

Asesor externo:

Constantino III Roberto López Macías

Asesor interno:

M. en C. Ibarra Cazares Alma Elena 32807

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Alumno:

Medina Becerril Sergio Enrique 2183073236

Índice

1. INTRODUCCIÓN	4
2. MARCO TEÓRICO	5
3.1 Biomarcadores	5
3.2 Tipos de biomarcadores.....	5
3.3 Biomarcadores en la práctica clínica	6
3.4 Biomarcadores inflamatorios en EM.....	6
3.5 Esclerosis múltiple (EM)	10
3.6 Diagnóstico y tratamiento en EM.....	11
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	12
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
5. HIPÓTESIS	14
6. OBJETIVO GENERAL	14
7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
8. METODOLOGÍA	14
9.1 Biomarcadores de interés	14
9.2 Búsqueda bibliográfica	15
9.2.1 Criterios de inclusión	15
9.2.2 Criterios de exclusión.....	15
9.3 Diagrama metodológico	15
9. RESULTADOS	16
10.1 Resultados (evidencias) y análisis de resultados	16
10.2 Categorización de los biomarcadores	21
10. DISCUSIÓN	23
11. CONCLUSIÓN	24
12. REFERENCIAS	25

Índice de tablas y figuras.

Figura 1	Muestras biológicas en las que se pueden identificar biomarcadores.	7
Figura 2	Método de búsqueda en base de datos PubMed.	15
Tabla 1	Ventajas y desventajas de los biomarcadores en sangre y LCR.	7
Tabla 2	Resumen de la función de los biomarcadores inflamatorios.	9
Tabla 3	Resumen de las recomendaciones de tratamiento según la forma clínica.	12
Tabla 4	Estudios teóricos.	16
Tabla 5	Estudios experimentales.	20
Tabla 6	Niveles de biomarcadores presentes en EM.	22
Tabla 7	Prevalencia de los biomarcadores.	23

1. Introducción

En el campo de la investigación médica, los biomarcadores han emergido como una herramienta para el diagnóstico, la evaluación de la progresión de enfermedades y la predicción de resultados clínicos. Estas moléculas, presentes en diversos fluidos corporales, proporcionan información objetiva y cuantificable sobre procesos biológicos, permitiendo así un enfoque más preciso y personalizado en la atención médica (Arango, V. et. al. 2012).

Los biomarcadores pueden ser utilizados en una amplia gama de enfermedades, desde enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, hasta cáncer y trastornos metabólicos. Al detectar cambios bioquímicos, genéticos o moleculares, los biomarcadores ofrecen la posibilidad de una detección temprana, un seguimiento más efectivo de la progresión de la enfermedad y la evaluación de la eficacia de los tratamientos (Cruz, M. 2015).

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica y autoinmune del sistema nervioso central (SNC) que involucra una amplia gama de procesos inflamatorios y degenerativos. La comprensión de los biomarcadores inflamatorios en el contexto de la EM es esencial para elucidar los mecanismos subyacentes de la enfermedad y desarrollar enfoques terapéuticos más efectivos (Martínez Sánchez & Medina Rodríguez, 2018).

De acuerdo con datos proporcionados por la Secretaría de Salud en el 2017, se estima que alrededor de 20 mil personas de entre 20 y 35 años en México padecen de EM. Esta cifra no solo refleja la magnitud del problema de salud pública, sino que también resalta la necesidad de identificar alternativas que puedan ofrecer una comprensión más profunda de los procesos patológicos asociados con la enfermedad.

Este proyecto tiene como objetivo recopilar y analizar información actualizada sobre la relación de los biomarcadores inflamatorios en la enfermedad de EM. Se identificaron datos científicos relevantes que mostraron cómo los biomarcadores inflamatorios, como citoquinas proinflamatorias y factores inmunológicos, están vinculados a la patogénesis y progresión de la EM. Para ello se llevó a cabo una revisión narrativa que se centró en analizar estudios pertinentes que abordaron la relación entre biomarcadores inflamatorios y la EM, en la base de datos PubMed, la cual indicó la presencia de citocinas proinflamatorias como la IL-4, IL-6, IL-

10, IL-12 y la implicación de células T y B en sangre periférica y líquido cefalorraquídeo de pacientes con la enfermedad.

2. Marco teórico

3.1 Biomarcadores

En medicina un biomarcador se refiere a cualquier característica somática específica o algún cambio biológico capaz de medirse siempre y cuando estén vinculados a una enfermedad. En otras palabras, un biomarcador es un signo que puede ser medido y evaluado (Martín C, 2009).

De acuerdo con la OMS, un biomarcador se define como cualquier medida que indique o refleje la interacción entre un sistema biológico y un factor externo que sea considerado una amenaza potencial, la cual ayude a predecir el resultado de una enfermedad (Sánchez, M. *et. al.* 2018).

3.2 Tipos de biomarcadores

La función de un biomarcador es medir una interacción entre dos variables, un sistema biológico y un agente, el cual puede ser de tipo químico, físico o biológico, que se expresa como una respuesta funcional o fisiológica que se origina a nivel celular o molecular y puede referirse al desarrollo de una enfermedad (Arango V, 2011).

Los biomarcadores se clasifican en tres tipos:

- Biomarcador de exposición: El cual detecta la presencia de una sustancia exógena, un metabolito o el producto de una interacción entre compuestos del ambiente y una molécula o célula diana en un organismo.
- Biomarcador de efecto: Evalúa aquellas alteraciones en un organismo que pueden ser tanto bioquímicas, fisiológicas o de comportamiento y que podrían estar relacionadas a una enfermedad.
- Biomarcador de susceptibilidad: Funciona como indicador de la capacidad heredada o adquirida de un organismo para dar respuesta a la exposición a una sustancia.

3.3 Biomarcadores en la práctica clínica

El uso de biomarcadores en la práctica clínica ha revolucionado la forma en que se diagnostican, pronostican y tratan enfermedades. En el ámbito clínico, los biomarcadores desempeñan un papel importante en varias áreas, en primer lugar, son utilizados para el diagnóstico de enfermedades al indicar la presencia de una enfermedad particular, lo que ayuda a los médicos a identificar y tratar a los pacientes de manera más precisa. Además, los biomarcadores se utilizan en la estratificación de pacientes, lo que significa que pueden ayudar a los médicos a identificar subgrupos de pacientes que pueden responder de manera diferente a un tratamiento específico, otra aplicación importante de los biomarcadores es el seguimiento de la respuesta al tratamiento, al medir periódicamente ciertos biomarcadores, los médicos evaluarán la efectividad de un tratamiento específico y realizarán los ajustes si es necesario. En resumen, el uso de estos en la práctica clínica ha transformado la forma en que se diagnostican, pronostican y tratan las enfermedades (Mascarell, P. *et. al.* 2014).

3.4 Biomarcadores inflamatorios en EM

Los biomarcadores inflamatorios son sustancias presentes en el cuerpo humano que pueden indicar la presencia o la intensidad de un proceso inflamatorio. Estos biomarcadores son de gran importancia en el campo de la medicina, ya que pueden ayudar a detectar y monitorear enfermedades inflamatorias, así como evaluar la eficacia de los tratamientos (Jiménez, A. *et. al.* 2013).

La inflamación es una respuesta natural del sistema inmunológico ante una lesión, infección o enfermedad. Durante este proceso, el sistema inmune libera una serie de moléculas proinflamatorias, como citocinas, quimiocinas y proteínas de fase aguda, que desencadenan una respuesta inflamatoria. Estas moléculas, que actúan como biomarcadores, pueden ser detectadas y cuantificadas en muestras biológicas (Figura 1), como la sangre o el líquido cefalorraquídeo (LCR) (García, P. 2008), estas muestras presentan distintas características que traen consigo ventajas y desventajas al momento de ser procesadas (Nociti *et. al.*, 2022) (Tabla 1).

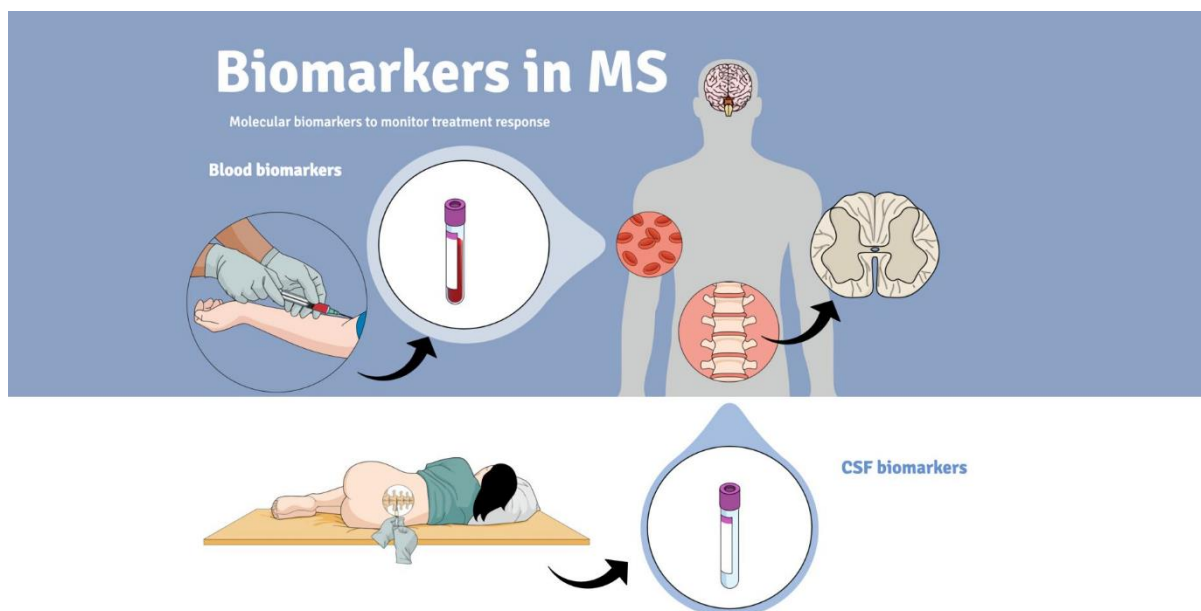


Figura 1. Muestras biológicas en las que se pueden identificar biomarcadores.

Nota: Extraído de Nociti, V., Romozzi, M., & Mirabella, M. (2022). Update on multiple sclerosis Molecular biomarkers to monitor treatment effects. Journal of Personalized Medicine, 12(4), 549.

Tabla 1		
<i>Ventajas y desventajas de los biomarcadores en sangre y LCR.</i>		
	Ventajas	Desventajas
Sangre	Accesible	No siempre refleja cambios en el SNC
	No invasivo	
	Rentable	Mayor concentración del biomarcador
	Ahorro de tiempo	
	Fácil de medir	
	Gran cantidad	Sesgo preanalítico
	Aceptabilidad	
LCR	Refleja los cambios en el SNC	Invasor
	Menor concentración del biomarcador	Accesibilidad
		Pequeñas cantidades
		Aceptabilidad
		Sesgo preanalítico

Nota: Extraído de Nociti, V., Romozzi, M., & Mirabella, M. (2022). Update on multiple sclerosis Molecular biomarkers to monitor treatment effects. Journal of Personalized Medicine, 12(4), 549.

El sistema inmunológico desempeña un papel crucial en la EM, una enfermedad que cruza por distintas fases en las cuales intervienen diversas células y citocinas que participan en el proceso inflamatorio (Tabla 2). Inicialmente, se activan las células T periféricas, específicamente células T (Th1), en respuesta a un antígeno externo, lo que desencadena una reacción cruzada con antígenos similares en la mielina del SNC. Diversos agentes infecciosos, como el virus del herpes tipo 6, la varicela y otros, se han propuesto como activadores de estas células T. Estas células auto-reactivas producen citocinas proinflamatorias que inducen la inflamación y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), lo que facilita su entrada al SNC. Una vez en el SNC, las células Th1 liberan citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (Hu, , Microglial Nox2 Plays a Key Role in the Pathogenesis of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis), la interleucina 1 (IL-1), IL-6, IL-12, que dañan la mielina de los oligodendrocitos y conducen a la pérdida de la función axonal. Además, las citocinas proinflamatorias transmiten sus señales a través de especies reactivas de oxígeno (ERO), que también desempeñan un papel en el daño axonal y la desmielinización. La IL-4 activa proliferadores de peroxisomas (PPAR) en células gliales, protegiendo a los oligodendrocitos del daño inflamatorio, mientras que el TNF α y la IL-17 regulan negativamente la expresión de PPAR en oligodendrocitos, lo que puede inducir apoptosis. El interferón gamma (IFN- γ), producido por células CD4 + auto-reactivas y células asesinas, tiene efectos contradictorios en la EM. Puede reducir la gravedad de la enfermedad, pero también afecta negativamente la función y supervivencia de los oligodendrocitos. La presencia de IFN- γ aumenta la citotoxicidad mediada por células y la apoptosis de oligodendrocitos, inhibiendo la formación de mielina (Flores, Gabriel-Ortiz, Pacheco-Moisés, & Bitzer-Quintero, 2015).

El TNF- α es una citocina proinflamatoria que ejerce un efecto directo sobre las células que poseen el antígeno HLA-II, con alta capacidad bactericida. Además, participa en procesos como la diferenciación, multiplicación y muerte celular, tiene la capacidad de inducir apoptosis y regular la respuesta inmunológica eliminando células inflamatorias auto-reactivas. Esta citocina tiene un papel importante en la fisiopatología de diversas enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, la colitis ulcerosa y la esclerosis múltiple (Munteis-Olivas, Pérez-García, Roquer-González, & Maymo-Guarch, 2005).

Tabla 2**Resumen de la función de los biomarcadores inflamatorios.**

Biomarcador	Función	Referencia
LT	Generan citocinas con propiedades proinflamatorias que provocan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), favoreciendo así su acceso al SNC.	Flores, L., Gabriel-Ortiz, G., Pacheco-Moisés, F. P., & Bitzer-Quintero, O. K. (2015). Mecanismos patogénicos en el desarrollo de la esclerosis múltiple: ambiente, genes, sistema inmune y estrés oxidativo. <i>Investigación Clínica</i> , 56(2), 201-214.
IL-6	Causan deterioro en la mielina de los oligodendrocitos, resultando en la pérdida de la funcionalidad axonal.	
IL-12		
IL-4	Protege a los oligodendrocitos del daño inflamatorio activando PPAR.	
IFN- γ	Incrementa la citotoxicidad mediada por células y promueve la apoptosis de oligodendrocitos, inhibiendo la formación de mielina.	
TNF α	Tiene la capacidad de inducir apoptosis y modular la respuesta inmunológica al eliminar células autorreactivas inflamatorias.	Munteis-Olivas, E., Pérez-García, C., Roquer-González, J., & Maymo-Guarch, J. (2005). Esclerosis múltiple tras tratamiento con anticuerpo anti-TNF-alfa. <i>Med. clín (Ed. impr.)</i> , 759-759.
LB	Su acción efectora contribuye al proceso de desmielinización mediante la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos. Además, las células B generan IL-6, IL-12 y TNF, las cuales activan la microglía y participan en la disminución de la densidad dendrítica en las placas corticales.	Cuevas-García, C. F., Segura-Méndez, N. H., & Herrera-Sánchez, D. A. (2018). Actualidades en la inmunopatología de la esclerosis múltiple. <i>Gaceta Médica de México</i> , 154(5), 588-597.
IL-10	Inhibe la producción de citocinas proinflamatorias provenientes de los linfocitos T, actuando como agente antiinflamatorio.	Pérez, E. M. C. (2001). Estudio de interleucinas en esclerosis múltiple.

Si bien, se creía que el papel de las células B en la EM se limitaba a la producción de anticuerpos, en la actualidad se ha ido acumulando evidencia de un papel clave en la fisiopatología de la enfermedad, ya que se encuentra en niveles elevados en lesiones del SNC y LCR. Su función efectora contribuye a la desmielinización por medio de la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos, en este proceso, células del sistema inmune innato identifican y se unen con el complejo antígeno-anticuerpo a través del receptor Fc-gamma, lo cual provoca la activación de la citotoxicidad y la lisis celular. Las células B producen IL-6, IL-12 y TNF, las cuales activan a la microglía y contribuyen a la pérdida de la densidad dendrítica en las placas corticales (Cuevas-García, Segura-Méndez, Herrera-Sánchez, 2018).

Por otro lado, la IL-10 es una molécula que actúa como un agente antiinflamatorio (Pérez, 2001) que inhibe la producción de citocinas proinflamatorias provenientes de los linfocitos T y macrófagos. Su presencia ha sido observada en placas ateroscleróticas de seres humanos, y estudios experimentales con animales han demostrado que niveles bajos de IL-10 se asocian con el desarrollo de lesiones ateroscleróticas avanzadas y menos estables en términos morfológicos (Fernández & Kaski, 2002).

3.5 Esclerosis múltiple (EM)

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad de etiología desconocida, inflamatoria y neurodegenerativa del sistema nervioso central (SNC) (Prieto González, J. 2014), que se caracteriza por la inflamación y la destrucción progresiva de la mielina, la sustancia que recubre las fibras nerviosas, lo que interrumpe la comunicación entre el cerebro y el resto del cuerpo. A medida que la enfermedad avanza, se pueden presentar una amplia variedad de síntomas que afectan la movilidad, la sensibilidad, la coordinación y la función cognitiva de los pacientes (Martínez, M. et. al. 2015).

La EM tiene distintas clasificaciones dependiendo del curso clínico, comenzando con el tipo remitente-recurrente, el cual presenta síntomas neurológicos con recuperaciones, siguiendo con el tipo secundario progresivo, cuya aparición se da de 10 a 20 años después de presentar el primer tipo y trae como consecuencia secuelas neurológicas y la progresión de lesiones tempranas, posterior a este se encuentra el tipo primario progresivo, que cuenta con síntomas neurológicos progresivos de los cuales solo el 15% de los pacientes los presentan, y finalmente el tipo progresiva-recurrente, el cual es un subtipo de la forma primaria progresiva que puede tener recaídas raras sobreimpuestas a una progresión lenta (Domínguez, R. et. al. 2012).

Esta enfermedad es impredecible y variable, los síntomas pueden variar ampliamente de una persona a otra y también pueden cambiar a lo largo del tiempo en un mismo individuo, algunos de los síntomas más comunes incluyen alteración motora y sensitiva lo cual dificulta la valoración integral. Aunque la EM no tiene cura, existen tratamientos y estrategias de manejo que pueden ayudar a controlar los síntomas y retrasar la progresión de la enfermedad. La investigación en el campo de la EM ha avanzado significativamente en las últimas décadas. Se han realizado avances importantes en la comprensión de los mecanismos subyacentes de la enfermedad y en el desarrollo de nuevos tratamientos (Domínguez, R. *et. al.* 2012).

3.6 Diagnóstico y tratamiento en EM

El diagnóstico de la esclerosis múltiple (EM) se apoya en diversas herramientas, entre las cuales se destaca el análisis del LCR. La obtención del LCR a través de una punción lumbar es crucial, requiriendo condiciones adecuadas y una cantidad suficiente para realizar pruebas diagnósticas. El estudio del LCR implica su almacenamiento y transporte adecuados, junto con la obtención simultánea de muestras de sangre para análisis comparativos. El LCR revela información valiosa, especialmente en casos atípicos o cuando las lesiones de resonancia magnética (RM) son inespecíficas, siendo útil para el diagnóstico y pronóstico de la EM, por otro lado, la resonancia magnética (RM) se posiciona como la técnica más sensible para detectar lesiones desmielinizantes en el sistema nervioso central en pacientes con EM. No solo es esencial para el diagnóstico, sino que también se convierte en un marcador pronóstico, proporcionando información sobre la frecuencia y gravedad de futuras recurrencias clínicas, así como el grado de discapacidad futura. En conjunto, estas herramientas ofrecen una evaluación completa y precisa para el diagnóstico y manejo de la esclerosis múltiple (Oreja Guevara, C. 2014).

El tratamiento de la EM detiene el desarrollo de la enfermedad, es por ello que se debe iniciar con él lo más pronto posible antes de presentar algún efecto irreversible (secretaría de Salud, 2017). Este tratamiento se puede dividir en diferentes categorías: tratamiento de los brotes, donde se utilizan hormonas como los glucocorticoides ya que reducen la intensidad de los brotes; tratamiento según la forma clínica (Tabla 3), que depende de la forma en la que se presenta la EM, ya sea tras el primer episodio desmielinizante, así como esclerosis múltiple recidivante remitente (EMRR), esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP) o esclerosis múltiple primariamente progresiva (EMPP), donde se utilizan fármacos tales como interferón beta (INF- β), acetato de glatiramer, natalizumab y mitoxantrona (García Merino, J.

2014), cuyo objetivo es reducir el número de brotes y sus secuelas, al igual que frenar la evolución de la enfermedad; tratamiento sintomático, donde se combaten síntomas asociados a los brotes, algunos de estos son: fatiga, dolor, depresión, ataxia y temblor; asimismo la rehabilitación, la cual es fundamental debido a que mejora el estado general del paciente, previene las complicaciones y retrasa la evolución de la discapacidad (Martinez, M. *et. al.* 2015).

Tabla 3	
<i>Resumen de las recomendaciones de tratamiento según la forma clínica.</i>	
Forma clínica	Tratamiento recomendado
Síndrome desmielinizante aislado (SDA)	IFNB 1b sc, 1 a im, 1 a sc y AG
Esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR)	Tratamiento inicial: IFNB 1b sc, 1 a im, 1 a sc y AG. Casos de inicio agresivo: fingolimod o natalizumab. Ineficacia de tratamiento inicial: fingolimod, natalizumab, mitoxantrona (usada raramente en la actualidad).
Esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP) con brotes	IFNB 1b sc, 1 a sc, mitoxantrona (usada raramente en la actualidad).
Esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP) sin brotes	No hay evidencia de tratamiento eficaz
Esclerosis múltiple primariamente progresiva (EMPP)	No hay evidencia de tratamiento eficaz

Nota: Extraído de García Merino, J. A. (2014). La Guía oficial de práctica clínica de Esclerosis Múltiple de la Sociedad Española de Neurología. La Guía oficial de práctica clínica de Esclerosis Múltiple.

3. Planteamiento del problema y justificación

La elección de abordar la EM en esta investigación se fundamenta en la considerable prevalencia y el impacto significativo en el manejo terapéutico de esta enfermedad en la población diana. La EM no solo representa un desafío médico importante, sino que también afecta la calidad de vida de aproximadamente 20,000 individuos en México (Secretaría de Salud, 2017). La EM no sólo conlleva una carga física para los pacientes, sino que también genera desafíos emocionales, sociales y económicos tanto para los afectados como para sus familias (Saavedra Cediell, M. 2021).

En la actualidad uno de los retos de la medicina es lograr predecir el riesgo a sufrir un evento patológico, a pesar de los avances en la comprensión de los mecanismos y el desarrollo de terapias para la EM, esta sigue siendo una condición compleja de tratar debido a su naturaleza heterogénea y a la dificultad en la respuesta al tratamiento entre los pacientes (Serrano, O. *et. al.* 2011).

Es por ello que existe la necesidad de identificar enfoques de tratamiento más precisos y personalizados que permitan una gestión efectiva de la EM. Los tratamientos actuales generalmente implican el uso de terapias estándar para todos los pacientes, independientemente de las características específicas de su enfermedad, lo que puede resultar en respuestas inconsistentes al tratamiento, así como en una mayor probabilidad de efectos secundarios indeseables (Martinez, M. *et. al.* 2015).

Además, la falta de biomarcadores específicos que permitan una estratificación adecuada de los pacientes y un monitoreo preciso de la respuesta al tratamiento también plantea un desafío en el manejo de la EM. Los biomarcadores son indicadores biológicos medibles que pueden proporcionar información sobre la presencia, progresión y respuesta al tratamiento de una enfermedad. Sin embargo, la identificación y validación de biomarcadores específicos para la EM aún es un campo en desarrollo y se necesita más investigación para su aplicación clínica (Gil, L. 2018).

Por lo tanto, el problema radica en la necesidad de desarrollar enfoques de tratamiento más efectivos y personalizados para la EM, mediante la identificación y utilización de biomarcadores inflamatorios. Abordar este problema no solo mejoraría la eficacia del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes con EM, sino que también abriría nuevas oportunidades para la investigación y el desarrollo de terapias dirigidas y personalizadas.

4. Pregunta de investigación

¿En pacientes con EM, a través de una revisión narrativa de los valores clínicos de biomarcadores inflamatorios en plasma, en comparación con los valores de referencia de personas sanas, proporcionará información de al menos tres de los principales biomarcadores con relevancia clínica en esclerosis múltiple?

5. Hipótesis

A través de una revisión narrativa se identificarán los tres principales biomarcadores inflamatorios con relevancia clínica en plasma de pacientes con EM.

6. Objetivo general

- Construir una revisión narrativa de la literatura científica para analizar la evidencia disponible sobre biomarcadores inflamatorios en pacientes con EM, e identificar los biomarcadores con relevancia clínica en la patogénesis.

7. Objetivos específicos

- Recopilar los estudios que aborden los biomarcadores inflamatorios de interés en pacientes con EM.
- Analizar los resultados de los estudios seleccionados, evaluando los datos y comparando los hallazgos.
- Identificar aquellos biomarcadores inflamatorios que han demostrado ser significativos en múltiples estudios, resaltando su relevancia potencial la patogénesis de la EM.

8. Metodología

Se realizó una revisión narrativa de los biomarcadores inflamatorios de interés en la EM en artículos científicos.

9.1 Biomarcadores de interés

- TNF- α
- IL-12
- IFN- γ
- IL-4
- IL-6
- IL10
- Linfocitos B y T

9.2 Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed, sobre artículos científicos relacionados con los biomarcadores inflamatorios en la EM, utilizando las palabras clave ‘TNF- α or INT-y or interleukin 4 or interleukin 6 or interleukin 10 or interleukin 12 or lymphocyte T and lymphocyte B’.

9.2.1 Criterios de inclusión

Los artículos incluidos debían ser de acceso gratuito, contener las palabras de búsqueda del código booleano y estar comprendidos entre los años 2018 y 2023.

9.2.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron libros, documentos y aquellos artículos que no establecen una correlación estadística o teórica sobre los biomarcadores inflamatorios y la EM (Figura 2).

9.3 Diagrama metodológico

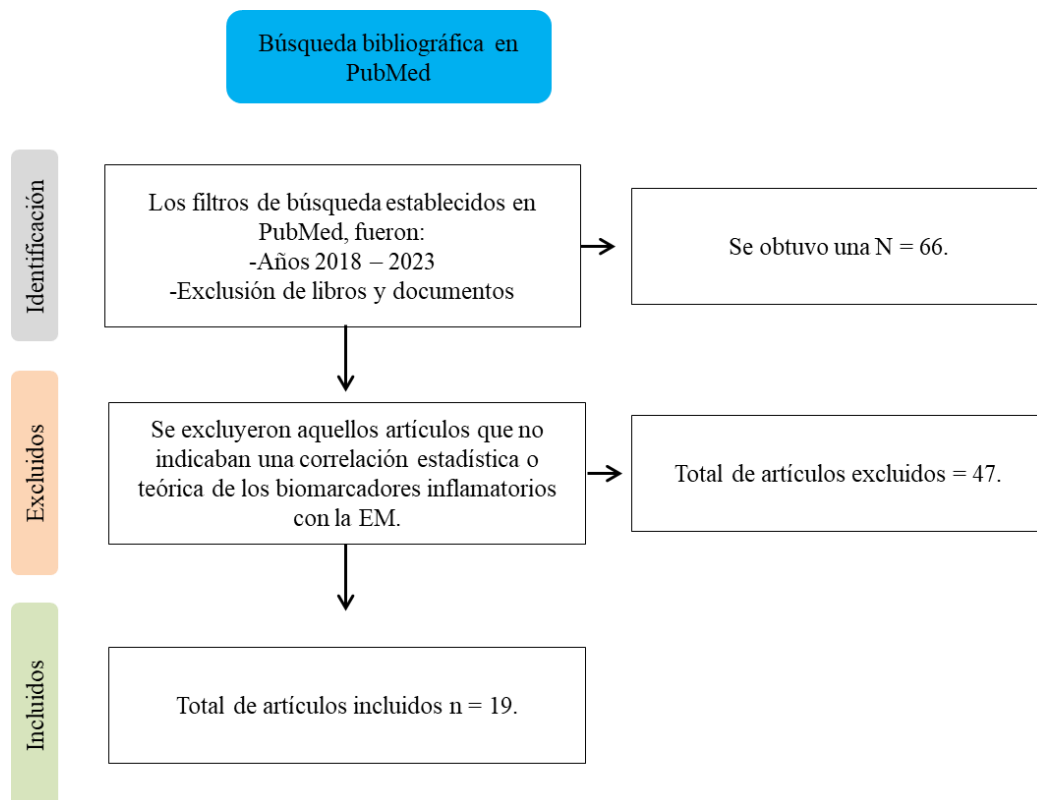


Figura 2. Método de búsqueda en base de datos PubMed.

9. Resultados

En total se encontraron 66 artículos; Se eliminaron 47 que no cumplían con los criterios de inclusión, dejando 18 artículos para un análisis más detallado como se muestra en el diagrama de flujo (Figura 2).

10.1 Resultados (evidencias) y análisis de resultados

Los estudios incluidos fueron artículos de investigación que describen el papel de los biomarcadores inflamatorios en la EM, así como su nivel sérico presente en sangre y LCR en pacientes con EM.

El 77.77% de los estudios se basó en fundamentos teóricos (Tabla 4), mientras que el 22.23% evaluaron casos experimentales (Tabla 5). En los estudios experimentales se compararon pacientes con EM y sujetos sanos, de los cuales, en dos estudios se involucró pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR), en un estudio se compararon pacientes con EM fatigados y no fatigados y en otro estudio se realizó una evaluación con biopsias y autopsias de pacientes con EM y controles sanos.

Tabla 4		
<i>Estudios teóricos</i>		
Título	Datos reportados	Referencia
Molecular biomarkers in multiple sclerosis	Biomarcadores moleculares para el diagnóstico y pronóstico de EM.	Ziemssen, T., Akgün, K., & Brück, W. (2019). Molecular biomarkers in multiple sclerosis. <i>Journal of neuroinflammation</i> , 16(1), 272.
Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target	Aumento de linfocitos TCD4+ (Th1 y Th17) y TCD8 +. Disminución de células Treg.	Liu, R., Du, S., Zhao, L., Jain, S., Sahay, K., Rizvanov, A., Khaiboullina, S. (2022). Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. <i>Frontiers in Immunology</i> , 13, 996469.
Therapeutic Perspectives of CD26 Inhibitors in Immune-	La inhibición de CD26 retarda la progresión de	Hu, X., Wang, X., & Xue, X. (2022). Therapeutic perspectives

Mediated Diseases	enfermedades inmunomediadas.	of CD26 inhibitors in immune-mediated diseases. <i>Molecules</i> , 27(14), 4498.
CD40-CD40L in Neurological Disease	Aumento de desmielinización por células T que expresan CD40L.	Ots, H. D., Tracz, J. A., Vinokuroff, K. E., & Musto, A. E. (2022). CD40-CD40L in neurological disease. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 23(8), 4115.
	Expresión de CD40 por células B en lesiones inflamatorias de pacientes fallecidos con EM.	
CD20+ T cells: an emerging T cell subset in human pathology	Mayor % de células T CD4+ y CD8+ en sangre periférica de pacientes con EM.	Lee, A. Y. S. (2022). CD20+ T cells: an emerging T cell subset in human pathology. <i>Inflammation Research</i> , 71(10-11), 1181-1189.
An overview of pivotal trials and real-world evidence for CD20-depleting therapy in multiple sclerosis : Immunotherapy with rituximab, ocrelizumab, and ofatumumab	Durante la EM hay un creciente número de células B en el SNC.	Ovchinnikov, A., & Findling, O. (2022). An overview of pivotal trials and real-world evidence for CD20-depleting therapy in multiple sclerosis: Immunotherapy with rituximab, ocrelizumab, and ofatumumab. <i>Wiener Medizinische Wochenschrift</i> , 172(15-16), 359-364.
B-Cell Therapies in Multiple Sclerosis	Prevalencia de células T CD3+ CD20+ en EM	Sabatino, J. J., Zamvil, S. S., & Hauser, S. L. (2019). B-cell therapies in multiple sclerosis. <i>Cold Spring Harbor perspectives in medicine</i> , 9(2), a032037.

Therapies for multiple sclerosis targeting B cells	Las células B y T contribuyen a la patogénesis de la EM.	Milo, R. (2019). Therapies for multiple sclerosis targeting B cells. <i>Croatian medical journal</i> , 60(2), 87.
	Los macrófagos M1 proinflamatorios secretan IL-12, IL-6, entre otros.	
	Los macrófagos M2 antiinflamatorios secretan IL-10.	
MicroRNAs as T Lymphocyte Regulators in Multiple Sclerosis	Participación de los linfocitos T en EM.	Wang, L., & Liang, Y. (2022). MicroRNAs as T lymphocyte regulators in multiple sclerosis. <i>Frontiers in Molecular Neuroscience</i> , 15, 865529.
Continued dysregulation of the B cell lineage promotes multiple sclerosis activity despite disease modifying therapies	Aumento en la expresión de IL-10	Londoño, A. C., & Mora, C. A. (2021). Continued dysregulation of the B cell lineage promotes multiple sclerosis activity despite disease modifying therapies. <i>F1000Research</i> , 10.
Impact of Glatiramer Acetate on B Cell-Mediated Pathogenesis of Multiple Sclerosis	Distintas poblaciones de células B en pacientes con EM.	Kuerten, S., Jackson, L. J., Kaye, J., & Vollmer, T. L. (2018). Impact of glatiramer acetate on B cell-mediated pathogenesis of multiple sclerosis. <i>CNS drugs</i> , 32, 1039-1051.
A Milestone in Multiple Sclerosis Therapy: Monoclonal Antibodies Against CD20-Yet Progress Continues	Mayor producción de IL-6.	Frisch, E. S., Pretzsch, R., & Weber, M. S. (2021). A Milestone in Multiple Sclerosis Therapy: Monoclonal Antibodies Against CD20—Yet Progress Continues. <i>Neurotherapeutics</i> , 1-21.
	Producción de TNF α .	
	Niveles bajos de IL-10.	
Exploiting the Therapeutic	Papel de las células T en la	

Potential of Endogenous Immunomodulatory Systems in Multiple Sclerosis-Special Focus on the Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) and the Kynurenines	EM.	Fakan, B., Szalardy, L., & Vecsei, L. (2019). Exploiting the therapeutic potential of endogenous immunomodulatory systems in multiple sclerosis—special focus on the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and the kynurenines. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 20(2), 426.
	IL-10 en la fase de recuperación de la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE).	
	Niveles elevados de IL-6 e IL-12.	
Cytokine Profile in Patients with Multiple Sclerosis Following Exercise: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials	No se encontraron cambios considerables de IL-6 en pacientes con EM (manteniéndose altos).	Najafi, P., Hadizadeh, M., Cheong, J. P. G., Mohafez, H., & Abdullah, S. (2022). Cytokine Profile in Patients with Multiple Sclerosis Following Exercise: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. <i>International Journal of Environmental Research and Public Health</i> , 19(13), 8151.
	Sin diferencias significativas en los niveles de TNF- α después de ejercicios (manteniéndose altos).	
	Aumento en niveles séricos de IFN- γ en pacientes con EM.	
	Disminución en el nivel sérico post-ejercicio de IL-12.	
	Sin diferencias significativas en los niveles séricos de IL-10 entre personas con EM y personas sanas.	
	Sin diferencias de IL-4.	

Tabla 5				
Estudios experimentales				
Título	Datos reportados	Población de estudio	Variables	Referencia
Anti-CD20 therapies in multiple sclerosis: From pathology to the clinic	Alto número de células T CD8 +.	51 Biopsias y 32 Autopsias	Pacientes con EM Donantes	de Sèze, J., Maillart, E., Gueguen, A., Laplaud, D. A., Michel, L., Thouvenot, E., . . . Liblau, R. (2023). Anti-CD20 therapies in multiple sclerosis: From pathology to the clinic. <i>Frontiers in Immunology</i> , 14, 1004795.
	Células B CD20 + abundantes.			
	Mayor producción de INF- γ .			
The Impact of Coconut Oil and Epigallocatechin Gallate on the Levels of IL-6, Anxiety and Disability in Multiple Sclerosis Patients	Niveles significativamente altos de IL-6 en pacientes con EM.	51 Pacientes con EM	Grupo de intervención Grupo control	Platero, J. L., Cuerda-Ballester, M., Ibáñez, V., Sancho, D., Lopez-Rodríguez, M. M., Drehmer, E., & de la Rubia Ortí, J. E. (2020). The impact of coconut oil and epigallocatechin gallate on the levels of IL-6, anxiety and disability in multiple sclerosis patients. <i>Nutrients</i> , 12(2), 305.
Memory B Cells in Multiple Sclerosis: Emerging Players in Disease Pathogenesis	Producción baja de IL-10 por células B de memoria (Bmem) en pacientes con EM y EMRR en comparación con	Sangre periférica de pacientes	Pacientes con EM y EMRR Pacientes sanos	DiSano, K. D., Gilli, F., & Pachner, A. R. (2021). Memory B cells in multiple sclerosis: emerging players in disease pathogenesis.

	pacientes sanos.			<i>Frontiers in Immunology, 12, 676686.</i>
Is there a link between inflammation and fatigue in multiple sclerosis?	Correlación significativa entre las puntuaciones de fatiga y los niveles de IL6.	47 Pacientes con EMRR	31 F 16 M	Chalah, M. A., & Ayache, S. S. (2018). Is there a link between inflammation and fatigue in multiple sclerosis? <i>Journal of Inflammation Research, 253-264.</i>
	Aumento de TNF α e IFN γ , en pacientes con EM fatigados.	Pacientes con EM	Pacientes fatigados Pacientes no fatigados	

10.2 Categorización de los biomarcadores

TNF- α

El TNF- α se estudió en 4 de 18 artículos, los cuales concuerdan con un aumento de dicha citocina durante la enfermedad.

INT-y

Los artículos que hacen mención del INT-y indican presencia de niveles altos en la EM, y aun aumento durante un estado de fatiga al igual que el TNF- α .

IL-4

La interleucina 4 fue una de las citocinas menos evaluadas, debido a que solo 2 de los 18 estudios indican su presencia en la enfermedad, y uno de ellos reporta que no hay diferencias significativas.

IL-6

Cinco estudios informaron sobre la presencia de interleucina 6 en pacientes con EM, secretada por macrófagos M1 proinflamatorio, uno de los estudios indica que el hallazgo fue en sangre

periférica, mientras que en otro se dio en LCR. Por otro lado, el resto de los estudios indicó una alta producción de IL-6 durante la enfermedad.

IL-10

La presencia de interleucina 10 fue reportada durante la enfermedad, debido a su producción por macrófagos M2 antiinflamatorios, dos estudios indicaron un nivel bajo de IL-10 en EM, mientras que un artículo menciona un aumento de la citocina en pacientes con EM con alta afectación cortical, sin embargo, otro estudio no presentó diferencias significativas en los niveles de IL-10 de pacientes con EM en comparación con sujetos sanos.

IL-12

Al igual que la IL-4, la interleucina 12 solo fue evaluada en dos estudios, informando que la IL-12 tiene niveles moderados en sangre y LCR en personas con EM.

Linfocitos T

Las células T fueron el biomarcador que se evaluó con más frecuencia, se informó en 8 de 18 estudios. Todas las investigaciones mostraron altos niveles de células T en pacientes con EM.

Linfocitos B

Uno de los biomarcadores más estudiados fueron las células B, ya que cinco artículos mencionan un número alto de células B presentes en la patogénesis de la EM.

La clasificación de la evidencia se puede encontrar de manera resumida en la Tabla 6. Esta tabla proporciona una categorización organizada de todos los datos recopilados, indicando los niveles de cada biomarcador, lo que facilita su análisis.

<i>Tabla 6</i>	
<i>Niveles de biomarcadores presentes en EM.</i>	
Biomarcador	Niveles
TNF α	↑
IFN γ	↑
IL-4	-
IL-6	↑

IL-10	↓
IL-12	↑
LT	↑
LB	↑
Notas: Aumenta (↑), Disminuye (↓).	

Se llevó a cabo un análisis de riesgo con el objetivo de determinar la prevalencia de los biomarcadores. Este análisis proporcionó una evaluación de la probabilidad de aparición de estos marcadores en la población de estudio, lo que permitió establecer un panorama claro de su presencia y relevancia en el contexto de la investigación (Tabla 7).

Tabla 7				
<i>Prevalencia de los biomarcadores</i>				
Biomarcador	Presencia %	Ausencia %	RR	Prevalencia %
TNF α	22.22	77.78	3.50	22.22
IFN- γ	16.66	83.34	5	16.66
IL-4	11.11	88.89	8	11.11
IL-6	27.77	72.23	2.60	27.77
IL-10	27.77	72.23	2.60	27.77
IL-12	11.11	88.89	8	11.11
LT	44.44	55.56	1.25	44.44
LB	27.77	72.23	2.60	27.77

10. Discusión

Los resultados de los estudios analizados en relación a las citocinas y biomarcadores en la esclerosis múltiple (EM) revelan una compleja interacción del sistema inmunológico en esta enfermedad. El aumento consistente de TNF- α e INT- γ sugiere una respuesta inflamatoria significativa en los pacientes con EM, especialmente en momentos de fatiga (Chalah & Ayache, 2018), lo que demuestra que la inflamación desempeña un papel fundamental en la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, la IL-4 se presenta como una citocina menos

influyente en la EM, con solo un pequeño número de estudios que la identifican, y uno de ellos no encuentra diferencias significativas (Najafi, Hadizadeh, Cheong, Mohafez, & Abdullah, 2022), lo que podría indicar que su papel en la enfermedad es menos relevante de lo pensado.

Por otro lado, la IL-6 emerge como una citocina prominente, con varios estudios destacando su presencia en diferentes compartimentos biológicos. La detección de IL-6 en sangre periférica y LCR (García, P. 2008) refuerza la idea de que esta citocina podría tener un papel crucial en la inflamación asociada con la EM.

La IL-10, producida por macrófagos M2 antiinflamatorios (Milo, 2019), muestra resultados mixtos, con algunos estudios reportan niveles bajos (DiSano, Gilli, & Pachner, 2021) y otros indicando aumentos (Londoño & Mora, 2021), lo que sugiere una posible variabilidad en la respuesta inmunológica en diferentes subtipos de pacientes con EM. Además, la IL-12 presenta niveles moderados (Milo, 2019), pero su escasa evaluación limita la comprensión de su implicación en la enfermedad.

En cuanto a los linfocitos T y B, la alta presencia de ambos en pacientes con EM es consistente en todos los estudios evaluados, respaldando la idea de que estas células desempeñan un papel central en la respuesta inmune en la EM.

En conjunto, estos hallazgos destacan la complejidad de la respuesta inmunológica en la EM y resaltan la necesidad de investigaciones adicionales para entender mejor las interacciones entre estas citocinas y biomarcadores, lo que podría tener implicaciones importantes en el desarrollo de enfoques terapéuticos más efectivos para esta enfermedad.

11. Conclusión

Se recopilaron 66 estudios sobre biomarcadores inflamatorios en pacientes con EM de los cuales solo se incluyeron 19 artículos, que proporcionaron una comprensión exhaustiva de las moléculas y procesos inflamatorios asociados con esta enfermedad.

Los resultados obtenidos reflejan la diversidad y complejidad de los biomarcadores identificados hasta la fecha, lo que contribuye significativamente a una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes a la EM, ya que es esencial para desarrollar tratamientos más efectivos y específicos para la enfermedad, además, pueden proporcionar información valiosa sobre el estado y la progresión de la misma.

La presencia de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-12, TNF α , e INTy, junto con la implicación de células T y B, sugiere un sistema inmunológico activo en la EM, lo que ofrece oportunidades para investigaciones adicionales y el desarrollo de terapias más específicas en el campo de esta enfermedad.

Finalmente se construyó una revisión narrativa que permitió identificar a la IL-6, IL-12, TNF α , INTy y a las células T y B como biomarcadores presentes en pacientes con EM. Es esencial destacar la relevancia clínica de estos biomarcadores, ya que todos ellos se presentan en niveles elevados durante la enfermedad, a excepción de la IL-10 la cual disminuye, y la IL-4, que no muestra diferencias significativas.

12. Referencias

- Arango V. & Sandra, S. (2012). Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública*.
- Baker, D., Roberts, C. A. K., Pryce, G., Kang, A. S., Marta, M., Reyes, S., . . . Amor, S. (2020). COVID-19 vaccine-readiness for anti-CD20-depleting therapy in autoimmune diseases. *Clinical & Experimental Immunology*, 202(2), 149-161.
- Bano, A., Pera, A., Almoukayed, A., Clarke, T. H. S., Kirmani, S., Davies, K. A., & Kern, F. (2019). CD28 null CD4 T-cell expansions in autoimmune disease suggest a link with cytomegalovirus infection. *F1000Research*, 8.
- Bell, L., Lenhart, A., Rosenwald, A., Monoranu, C. M., & Berberich-Siebelt, F. (2020). Lymphoid aggregates in the CNS of progressive multiple sclerosis patients lack regulatory T cells. *Frontiers in Immunology*, 10, 3090.
- Bellingacci, L., Mancini, A., Gaetani, L., Tozzi, A., Parnetti, L., & Di Filippo, M. (2021). Synaptic dysfunction in multiple sclerosis: a red thread from inflammation to network disconnection. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18), 9753.
- Ben-Shalom, I., Karni, A., & Kolb, H. (2021). The Role of Molecular Imaging as a Marker of Remyelination and Repair in Multiple Sclerosis. *International journal of molecular sciences*, 23(1), 474.
- Chalah, M. A., & Ayache, S. S. (2018). Is there a link between inflammation and fatigue in multiple sclerosis? *Journal of Inflammation Research*, 253-264.
- Chazal, T., Costopoulos, M., Maillart, E., Fleury, C., Psimaras, D., Legendre, P., . . . Amoura, Z. (2019). The cerebrospinal fluid CD 4/CD 8 ratio and interleukin-6 and-10 levels in

- neurosarcoidosis: a multicenter, pragmatic, comparative study. *European Journal of Neurology*, 26(10), 1274-1280.
- Cohen, J. A., Lublin, F. D., Lock, C., Pelletier, D., Chitnis, T., Mehra, M., . . . Lebovits, C. (2023). Evaluation of neurotrophic factor secreting mesenchymal stem cells in progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 29(1), 92-106.
- Corbali, O., & Chitnis, T. (2023). Pathophysiology of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease. *Frontiers in Neurology*, 14, 1137998.
- Cuevas-García, C. F., Segura-Méndez, N. H., & Herrera-Sánchez, D. A. (2018). Actualidades en la inmunopatología de la esclerosis múltiple. *Gaceta Médica de México*, 154(5), 588-597.
- Cruz, M. (2015). Biomarcadores en enfermedades relacionadas con el sistema nervioso. Revista Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta.
- De Picker, L. J., Morrens, M., Branchi, I., Haarman, B. C. M., Terada, T., Kang, M. S., . . . Bottlaender, M. (2023). TSPO PET brain inflammation imaging: A transdiagnostic systematic review and meta-analysis of 156 case-control studies. *Brain, Behavior, and Immunity*.
- de Sèze, J., Maillart, E., Gueguen, A., Laplaud, D. A., Michel, L., Thouvenot, E., . . . Liblau, R. (2023). Anti-CD20 therapies in multiple sclerosis: From pathology to the clinic. *Frontiers in Immunology*, 14, 1004795.
- Di Majò, D., Cacciabaudò, F., Accardi, G., Gambino, G., Giglia, G., Ferraro, G., . . . Sardo, P. (2022). Ketogenic and modified Mediterranean diet as a tool to counteract neuroinflammation in multiple sclerosis: Nutritional suggestions. *Nutrients*, 14(12), 2384.
- DiSano, K. D., Gilli, F., & Pachner, A. R. (2021). Memory B cells in multiple sclerosis: emerging players in disease pathogenesis. *Frontiers in Immunology*, 12, 676686.
- Distler, O., Assassi, S., Cottin, V., Cutolo, M., Danoff, S. K., Denton, C. P., . . . Ladner, U. M. (2020). Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*, 55(5).
- Domínguez, R., Morales, M., Rossiere, N., Olan, R. & Gutiérrez, J. (2012). Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. Revista de la Facultad de Medicina. Vol 55.
- Elkjaer, M. L., Röttger, R., Baumbach, J., & Illes, Z. (2022). A systematic review of tissue and single cell transcriptome/proteome studies of the brain in multiple sclerosis. *Frontiers in Immunology*, 13, 761225.

- Fakan, B., Szalardy, L., & Vecsei, L. (2019). Exploiting the therapeutic potential of endogenous immunomodulatory systems in multiple sclerosis—special focus on the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and the kynurenines. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(2), 426.
- Fathi, M., Pustokhina, I., Kuznetsov, S. V., Khayrullin, M., Hojjat-Farsangi, M., Karpisheh, V., . . . Jadidi-Niaragh, F. (2021). T-cell immunoglobulin and ITIM domain, as a potential immune checkpoint target for immunotherapy of colorectal cancer. *IUBMB life*, *73*(5), 726-738.
- Fernández, R. P., & Kaski, J. C. (2002). Interleucina-10 y enfermedad coronaria. *Revista Española de Cardiología*, *55*(7), 738-750.
- Flores, L., Gabriel-Ortiz, G., Pacheco-Moisés, F. P., & Bitzer-Quintero, O. K. (2015). Mecanismos patogénicos en el desarrollo de la esclerosis múltiple: ambiente, genes, sistema inmune y estrés oxidativo. *Investigación Clínica*, *56*(2), 201-214.
- Frisch, E. S., Pretzsch, R., & Weber, M. S. (2021). A Milestone in Multiple Sclerosis Therapy: Monoclonal Antibodies Against CD20—Yet Progress Continues. *Neurotherapeutics*, 1-21.
- García Merino, J. A. (2014). La Guía oficial de práctica clínica de Esclerosis Múltiple de la Sociedad Española de Neurología. La Guía oficial de práctica clínica de Esclerosis Múltiple.
- García, P. (2008). Inflamación. *Rev. Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*. Vol. 102, Nº. 1, pp 91-159.
- Gil, L. (2018). Biomarcadores en la Esclerosis Múltiple. EM Euskadi. Instituto Biodonostia.
- Gilmore, W., Lund, B. T., Li, P., Levy, A. M., Kelland, E. E., Akbari, O., Weiner, L. P. (2020). Repopulation of T, B, and NK cells following alemtuzumab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neuroinflammation*, *17*(1), 1-21.
- Govindarajan, V., de Rivero Vaccari, J. P., & Keane, R. W. (2020). Role of inflammasomes in multiple sclerosis and their potential as therapeutic targets. *Journal of neuroinflammation*, *17*(1), 1-15.
- Gowhari Shabgah, A., Abdelbasset, W. K., Sulaiman Rahman, H., Bokov, D. O., Suksatan, W., Thangavelu, L., . . . Gholizadeh Navashenaq, J. (2022). A comprehensive review of IL-26 to pave a new way for a profound understanding of the pathobiology of cancer, inflammatory diseases and infections. *Immunology*, *165*(1), 44-60.

- Gudowska-Sawczuk, M., & Mroczko, B. (2019). Free light chains as a novel diagnostic biomarker of immune system abnormalities in multiple sclerosis and HIV infection. *BioMed Research International*, 2019.
- Hook, G., Reinheckel, T., Ni, J., Wu, Z., Kindy, M., Peters, C., & Hook, V. (2022). Cathepsin B gene knockout improves behavioral deficits and reduces pathology in models of neurologic disorders. *Pharmacological Reviews*, 74(3), 600-629.
- Hossain, M. J., Morandi, E., Tanasescu, R., Frakich, N., Caldano, M., Onion, D., . . . Gran, B. (2018). The soluble form of toll-like receptor 2 is elevated in serum of multiple sclerosis patients: a novel potential disease biomarker. *Frontiers in immunology*, 9, 457.
- Hu, X., Wang, X., & Xue, X. (2022). Therapeutic perspectives of CD26 inhibitors in immune-mediated diseases. *Molecules*, 27(14), 4498.
- Huang, J., Xu, X., & Yang, J. (2021). miRNAs alter T helper 17 cell fate in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, 12, 593473.
- Huang, Y.-S., Ogbechi, J., Clanchy, F. I., Williams, R. O., & Stone, T. W. (2020). IDO and kynurenine metabolites in peripheral and CNS disorders. *Frontiers in Immunology*, 11, 388.
- Jiménez, A., Candel, F. & González, J. (2013). Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica*. Vol. 32. 177-190.
- Joisten, N., Rademacher, A., Bloch, W., Schenk, A., Oberste, M., Dalgas, U., . . . Gonzenbach, R. (2019). Influence of different rehabilitative aerobic exercise programs on (anti-) inflammatory immune signalling, cognitive and functional capacity in persons with MS—study protocol of a randomized controlled trial. *BMC neurology*, 19(1), 1-9.
- Kaegi, C., Wuest, B., Schreiner, J., Steiner, U. C., Vultaggio, A., Matucci, A., . . . Boyman, O. (2019). Systematic review of safety and efficacy of rituximab in treating immune-mediated disorders. *Frontiers in immunology*, 10, 1990.
- Kapoor, R., Smith, K. E., Allegretta, M., Arnold, D. L., Carroll, W., Comabella, M., . . . Leppert, D. (2020). Serum neurofilament light as a biomarker in progressive multiple sclerosis. *Neurology*, 95(10), 436-444.
- Konen, F. F., Schwenkenbecher, P., Jendretzky, K. F., Gingele, S., Sühs, K.-W., Tumani, H., . . . Skripuletz, T. (2021). The increasing role of kappa free light chains in the diagnosis of multiple sclerosis. *Cells*, 10(11), 3056.

- Kuerten, S., Jackson, L. J., Kaye, J., & Vollmer, T. L. (2018). Impact of glatiramer acetate on B cell-mediated pathogenesis of multiple sclerosis. *CNS drugs*, 32, 1039-1051.
- Langeh, U., & Singh, S. (2021). Targeting S100B protein as a surrogate biomarker and its role in various neurological disorders. *Current Neuropharmacology*, 19(2), 265-277.
- Lechner, K. S., Neurath, M. F., & Weigmann, B. (2020). Role of the IL-2 inducible tyrosine kinase ITK and its inhibitors in disease pathogenesis. *Journal of molecular medicine*, 98, 1385-1395.
- Lee, A. Y. S. (2022). CD20+ T cells: an emerging T cell subset in human pathology. *Inflammation Research*, 71(10-11), 1181-1189.
- Liang, H. Y., Chen, Y., Wei, X., Ma, G. G., Ding, J., Lu, C., . . . Hu, W. (2022). Immunomodulatory functions of TRPM7 and its implications in autoimmune diseases. *Immunology*, 165(1), 3-21.
- Liu, R., Du, S., Zhao, L., Jain, S., Sahay, K., Rizvanov, A., Khaiboullina, S. (2022). Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Frontiers in Immunology*, 13, 996469.
- Londoño, A. C., & Mora, C. A. (2021). Continued dysregulation of the B cell lineage promotes multiple sclerosis activity despite disease modifying therapies. *F1000Research*, 10.
- Lupo, J., Truffot, A., Andreani, J., Habib, M., Epaulard, O., Morand, P., & Germi, R. (2023). Virological markers in Epstein–Barr virus-associated diseases. *Viruses*, 15(3), 656.
- Maciak, K., Dzedzic, A., Miller, E., & Saluk-Bijak, J. (2021). miR-155 as an important regulator of multiple sclerosis pathogenesis. A review. *International journal of molecular sciences*, 22(9), 4332.
- Margoni, M., Preziosa, P., Tortorella, P., Filippi, M., & Rocca, M. A. (2022). Does Ocrelizumab Limit Multiple Sclerosis Progression? Current Evidence from Clinical, MRI, and Fluid Biomarkers. *Neurotherapeutics*, 19(4), 1216-1228.
- Marsán, V., Lázaro, O., Díaz, G. & Macías, C. (2015). Metodología y aplicaciones de la citometría de flujo para el inmunofenotipaje de las leucemias agudas. *Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter.* 31(3):242-253.
- Martín, C. (2009). Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer: definición, significación diagnóstica y utilidad clínica. *PSICOGERIATRÍA*; 1 (2): 101-114.
- Martinez, M., Ramos, O., Luna, I. & Arrieta, E. (2015). Revisión de esclerosis múltiple. Diagnóstico y tratamiento. *Medicina de Familia. SEMERGEN.*

- Martínez Sánchez, A., & Medina Rodríguez, M. d. I. M. (2018). Biomarcadores en Esclerosis Múltiple.
- Mascarell, P. & Peel, C. (2014). Biomarcadores en la práctica clínica. Validación y verificación. *Rev. Dianas* 3(1).
- McKinney, E. F., Cuthbertson, I., Harris, K. M., Smilek, D. E., Connor, C., Manferrari, G., . . . Smith, K. G. C. (2021). A CD8+ NK cell transcriptomic signature associated with clinical outcome in relapsing remitting multiple sclerosis. *Nature Communications*, 12(1), 635.
- Mechelli, R., Romano, S., Romano, C., Morena, E., Buscarinu, M. C., Bigi, R., . . . Salvetti, M. (2021). MAIT cells and microbiota in multiple sclerosis and other autoimmune diseases. *Microorganisms*, 9(6), 1132.
- Milo, R. (2019). Therapies for multiple sclerosis targeting B cells. *Croatian medical journal*, 60(2), 87.
- Misiak, B., Samochowiec, J., Kowalski, K., Gaebel, W., Bassetti, C. L. A., Chan, A., . . . Volpe, U. (2023). The future of diagnosis in clinical neurosciences: Comparing multiple sclerosis and schizophrenia. *European Psychiatry*, 66(1), e58.
- Momtazmanesh, S., Shobeiri, P., Saghazadeh, A., Teunissen, C. E., Burman, J., Szalardy, L., . . . Rezaei, N. (2021). Neuronal and glial CSF biomarkers in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in the Neurosciences*, 32(6), 573-595.
- Munteis-Olivas, E., Pérez-García, C., Roquer-González, J., & Maymo-Guarch, J. (2005). Esclerosis múltiple tras tratamiento con anticuerpo anti-TNF-alfa. *Med. clín (Ed. impr.)*, 759-759.
- Najafi, P., Hadizadeh, M., Cheong, J. P. G., Mohafez, H., & Abdullah, S. (2022). Cytokine Profile in Patients with Multiple Sclerosis Following Exercise: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(13), 8151.
- Nociti, V., Romozzi, M., & Mirabella, M. (2022). Update on multiple sclerosis Molecular biomarkers to monitor treatment effects. *Journal of Personalized Medicine*, 12(4), 549.
- Novick, D. (2023). A natural goldmine of binding proteins and soluble receptors simplified their translation to blockbuster drugs, all in one decade. *Frontiers in Immunology*, 14, 1151620.

- Oreja Guevara, C. (2014). La Guía oficial de práctica clínica de Esclerosis Múltiple de la Sociedad Española de Neurología. La Guía oficial de práctica clínica de Esclerosis Múltiple.
- Ots, H. D., Tracz, J. A., Vinokuroff, K. E., & Musto, A. E. (2022). CD40–CD40L in neurological disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8), 4115.
- Ovchinnikov, A., & Findling, O. (2022). An overview of pivotal trials and real-world evidence for CD20-depleting therapy in multiple sclerosis: Immunotherapy with rituximab, ocrelizumab, and ofatumumab. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 172(15-16), 359-364.
- Pan, Z., Zhu, T., Liu, Y., & Zhang, N. (2022). Role of the CXCL13/CXCR5 axis in autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, 13, 850998.
- Parodi, B., & Kerlero de Rosbo, N. (2021). The gut-brain axis in multiple sclerosis. Is its dysfunction a pathological trigger or a consequence of the disease? *Frontiers in Immunology*, 12, 718220.
- Pegoretti, V., Baron, W., Laman, J. D., & Eisel, U. L. M. (2018). Selective modulation of TNF–TNFRs signaling: insights for multiple sclerosis treatment. *Frontiers in Immunology*, 9, 925.
- Pericot, I., & Montalban, X. (2001). Esclerosis múltiple. *Medicina Integral*, 38(1), 18-24.
- Pérez, E. M. C. (2001). Estudio de interleucinas en esclerosis múltiple.
- Platero, J. L., Cuerda-Ballester, M., Ibáñez, V., Sancho, D., Lopez-Rodríguez, M. M., Drehmer, E., & de la Rubia Ortí, J. E. (2020). The impact of coconut oil and epigallocatechin gallate on the levels of IL-6, anxiety and disability in multiple sclerosis patients. *Nutrients*, 12(2), 305.
- Prieto González, J. M. (2014). La Guía oficial de práctica clínica de Esclerosis Múltiple de la Sociedad Española de Neurología. La Guía oficial de práctica clínica de Esclerosis Múltiple.
- Ringheim, G. E., Wampole, M., & Oberoi, K. (2021). Bruton’s tyrosine kinase (BTK) inhibitors and autoimmune diseases: making sense of BTK inhibitor specificity profiles and recent clinical trial successes and failures. *Frontiers in immunology*, 12, 662223.
- Saavedra Cediell, M. (2021). IMPACTO EN LAS FAMILIAS DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE: UNA REVISIÓN NARRATIVA [TRABAJO DE FIN DE GRADO]. Universidad Autónoma de Madrid.

- Sabatino, J. J., Zamvil, S. S., & Hauser, S. L. (2019). B-cell therapies in multiple sclerosis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 9(2), a032037.
- Sánchez, M., Almonte, C., Castillo, G., Quesada, D., Effio, J., Frago, G., González, B., Molina, F., Nuñez, E., Peralta, E., Ramos, C., Real, O. & Ventura, J. (2018). Biomarcadores Séricos. *Rev. Costarricense de Cardiología* Vol. 20.
- Secretaría de Salud. (2017). En México, alrededor de 20 mil personas tienen esclerosis múltiple. *Gob.mx*.
- Serrano, O. & Martínez, L. (2011). La medicina actual. Los grandes avances y los cambios de paradigma. *Rev. Fac. Med.* Vol. 54.
- Stathopoulos, P., & Dalakas, M. C. (2022). Evolution of anti-B cell therapeutics in autoimmune neurological diseases. *Neurotherapeutics*, 19(3), 691-710.
- Tasanen, K., Varpuluoma, O., & Nishie, W. (2019). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid. *Frontiers in immunology*, 10, 1238.
- Torres, C. & Pérez, J.I. (2016). Biomarcadores y práctica clínica. *Anales Sis. San.Navarra*. Vol 39.
- Trentini, A., Manfrinato, M. C., Castellazzi, M., & Bellini, T. (2022). Sex-related differences of matrix metalloproteinases (MMPs): new perspectives for these biomarkers in cardiovascular and neurological diseases. *Journal of Personalized Medicine*, 12(8), 1196.
- Virgilio, E., De Marchi, F., Contaldi, E., Dianzani, U., Cantello, R., Mazzini, L., & Comi, C. (2022). The role of Tau beyond Alzheimer's disease: a narrative review. *Biomedicines*, 10(4), 760.
- von Knethen, A., Heinicke, U., Weigert, A., Zacharowski, K., & Brüne, B. (2020). Histone deacetylation inhibitors as modulators of regulatory T cells. *International journal of molecular sciences*, 21(7), 2356.
- Vujosevic, S., Parra, M. M., Hartnett, M. E., O'Toole, L., Nuzzi, A., Limoli, C., . . . Nucci, P. (2023). Optical coherence tomography as retinal imaging biomarker of neuroinflammation/neurodegeneration in systemic disorders in adults and children. *Eye*, 37(2), 203-219.
- Wang, L., & Liang, Y. (2022). MicroRNAs as T lymphocyte regulators in multiple sclerosis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15, 865529.

- Ye, C., Yano, H., Workman, C. J., & Vignali, D. A. A. (2021). Interleukin-35: structure, function and its impact on immune-related diseases. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, *41*(11), 391-406.
- Ziemssen, T., Akgün, K., & Brück, W. (2019). Molecular biomarkers in multiple sclerosis. *Journal of neuroinflammation*, *16*(1), 272.
- Álvarez-Satta, M., Berna-Erro, A., Carrasco-Garcia, E., Alberro, A., Saenz-Antoñanzas, A., Vergara, I., . . . Matheu, A. (2020). Relevance of oxidative stress and inflammation in frailty based on human studies and mouse models. *Aging (Albany NY)*, *12*(10), 9982.