

Análisis bibliométrico de la evolución científica de Enfermedad de Parkinson y su diagnóstico mediante Biomarcadores Bioquímicos

Alexander David Demera Chica¹; Jhon Bryan Mina Ortiz²; Ronald Andreé Vitonera Rogel³; William Antonio Lino Villacreses⁴; Nereida Valero Cedeño⁵

(Recibido: abril 08, 2026; Aceptado: mayo 05 2026)

<https://doi.org/10.29076/issn.2602-8360vol10iss18.2026pp139-152p>

Resumen

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una de las principales causas de discapacidad neurológica a nivel mundial, caracterizada por su progresión crónica y la ausencia de cura. En este contexto, el estudio tuvo como objetivo analizar la evolución científica de la EP y su diagnóstico mediante biomarcadores bioquímicos a través de un análisis bibliométrico retrospectivo de carácter descriptivo con enfoque cuantitativo, basado en la guía PRISMA 2020, que evaluó 9.983 registros iniciales en PubMed, de los cuales 49 fueron incluidos tras el cribado. Los resultados evidenciaron un crecimiento sostenido de publicaciones, pasando de 874 en 2015 a 1.390 en 2025, con predominio de China (n=9.643) y Estados Unidos (n=7.726). La red de coocurrencias reflejó la integración de enfoques clínicos, diagnósticos y terapéuticos, mientras que el mapa temático mostró una evolución hacia líneas más especializadas. Además, se confirmó la heterogeneidad clínica de EP y se identificaron biomarcadores con alta sensibilidad como LRRK2 (Quinasa 2 con Repeticiones Ricas en Leucina) (95.4%) y NfL plasmático (Cadenas Ligeras de Neurofilamentos en plasma) (91.5%), así como alta especificidad en beta-amiloide (91.1%) y ApoA1 (Apolipoproteína A-1) (91%). Los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo evidenciaron mayor precisión diagnóstica. En conclusión, la investigación sobre EP ha evolucionado hacia un enfoque integrador que exige estandarización y colaboración científica.

Palabras clave: Bibliometría; Enfermedad de Parkinson; heterogeneidad clínica; líquido cefalorraquídeo; NfL plasmático.

Bibliometric analysis of the scientific evolution of Parkinson's disease and its diagnosis through biochemical biomarkers

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a leading cause of neurological disability worldwide, characterized by its chronic progression and lack of a cure. In this context, this study aimed to analyze the scientific evolution of PD and its diagnosis using biochemical biomarkers through a retrospective, descriptive bibliometric analysis with a quantitative approach, based on the 2020 PRISMA guidelines. This analysis evaluated 9,983 initial records in PubMed, of which 49 were included after screening. The results showed a sustained increase in publications, rising from 874 in 2015 to 1,390 in 2025, with China (n=9,643) and the United States (n=7,726) being the most represented. The network of co-occurrences reflected the integration of clinical, diagnostic, and therapeutic approaches, while the thematic map showed a shift towards more specialized lines of research. Furthermore, the clinical heterogeneity of PD was confirmed, and biomarkers with high sensitivity were identified, such as LRRK2 (Leucine-Rich Repeat Kinase 2) (95.4%) and plasma NfL (Neurofilament Light Chains in Plasma) (91.5%), as well as high specificity for beta-amyloid (91.1%) and ApoA1 (Apolipoprotein A-1) (91%). Cerebrospinal fluid biomarkers showed greater diagnostic accuracy. In conclusion, PD research has evolved toward an integrative approach that requires standardization and scientific collaboration.

Keywords: Bibliometrics; Parkinson's disease; clinical heterogeneity; cerebrospinal fluid; plasma NfL.

Análise bibliométrica da evolução científica da doença de Parkinson e seu diagnóstico utilizando biomarcadores bioquímicos

Resumo

A doença de Parkinson (DP) é uma das principais causas de incapacidade neurológica em todo o mundo, caracterizada por sua progressão crônica e ausência de cura. Nesse contexto, este estudo teve como objetivo analisar a evolução científica da DP e seu diagnóstico utilizando biomarcadores bioquímicos por meio de uma análise bibliométrica retrospectiva e descritiva com abordagem quantitativa, baseada nas diretrizes PRISMA de 2020. Esta análise avaliou 9.983 registros iniciais no PubMed, dos quais 49 foram incluídos após a triagem. Os resultados mostraram um aumento sustentado nas publicações, passando de 874 em 2015 para 1.390 em 2025, com a China (n=9.643) e os Estados Unidos (n=7.726) sendo os países mais representados. A rede de coocorrências refletiu a integração de abordagens clínicas, diagnósticas e terapêuticas, enquanto o mapa temático mostrou uma mudança em direção a linhas de pesquisa mais especializadas. Além disso, confirmou-se a heterogeneidade clínica da DP e identificaram-se biomarcadores com alta sensibilidade, como LRRK2 (Leucine-Rich Repeat Kinase 2) (95,4%) e NfL plasmático (Neurofilament Light Chains in Plasma) (91,5%), bem como alta especificidade para beta-amiloide (91,1%) e ApoA1 (Apolipoproteína A-1) (91%). Os biomarcadores do líquido cefalorraquídeo demonstraram maior acurácia diagnóstica. Em conclusão, a pesquisa sobre DP evoluiu para uma abordagem integrativa que requer padronização e colaboração científica.

Palavras-chave: Bibliometria; Doença de Parkinson; heterogeneidade clínica; líquido cefalorraquídeo; NfL plasmático.

¹ Representante del equipo Semilleros de la Investigación de la Carrera Laboratorio Clínico de la Universidad Estatal del Sur de Manabí. Jipijapa – Manabí – Ecuador. Integrante del grupo de investigación CEIC de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia en Maracaibo, estado Zulia Venezuela. Email: demeraalexander6230@unesum.edu.ec ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9204-3165>

² Profesor de la Universidad Estatal del Sur de Manabí en la Carrera de Laboratorio Clínico de la Facultad Ciencias de la Salud. Magister en biotecnología. Magister en análisis biológico y diagnóstico de laboratorio. Jipijapa-Manabí-Ecuador. Email: jhon.mina@unesum.edu.ec ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3455-2503>

³ Universidad Autónoma de Madrid. Universidad Técnica de Machala. Email: rvitonera1@utmachala.edu.ec ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5272-5551>

⁴ Profesor de la Universidad Estatal del Sur de Manabí en la Carrera de Laboratorio Clínico de la Facultad Ciencias de la Salud. Magister en Ciencias de Laboratorio Clínico. Magister en Laboratorio Clínico mención Microbiología. Magister en análisis biológico y diagnóstico de laboratorio. Magister en Gestión de la Calidad. Email: William.lino@unesum.edu.ec ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5613-9958>

⁵ Profesor de la Universidad de Zulia. Facultad de Medicina. Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrete". Doctora en Inmunología. Maracaibo-Venezuela. Email: Valero.nereida@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3496-8848>

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) representa una de las principales causas de discapacidad neurológica a nivel mundial, caracterizada por la progresión crónica y la ausencia de una cura definitiva (1). Según estimaciones recientes, se proyecta que para el año 2050, más de 25 millones de personas vivirán con EP, lo que implica un aumento del 112% respecto a 2025 (2). Este incremento se atribuye principalmente al envejecimiento poblacional y al crecimiento demográfico global (3,4).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) (5) indica, que la EP en 2019, fue responsable de 5.8 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) y causó 329.000 muertes, cifras que han aumentado significativamente desde el año 2000. La EP se manifiesta con síntomas motores como bradicinesia, rigidez muscular, temblor en reposo e inestabilidad postural, así como con síntomas no motores que incluyen deterioro cognitivo, trastornos del sueño y alteraciones autonómicas (6).

En la región de las Américas, Estados Unidos presenta más de 90.000 casos de EP cada año, considerándose como el segundo trastorno más prevalente, superando al Alzheimer (7). La edad avanzada y el envejecimiento de la población y la exposición a factores ambientales como pesticidas y solventes industriales han sido implicados en el aumento de la incidencia. Además, se ha observado que los hombres tienen un riesgo 1.5 veces mayor de desarrollar EP en comparación con las mujeres (8).

A nivel de América Latina, la prevalencia e incidencia de la EP varían significativamente entre países y regiones. Un metaanálisis elaborado por Kim et al. (9) estimó una prevalencia de 472 por 100.000 habitantes (IC 95%: 271-820) y una incidencia de 31 por 100.000 personas-año (IC 95%: 23-40) en 2023. Estas cifras reflejan no solo diferencias en factores genéticos y ambientales, sino también en el acceso a servicios de salud y en la calidad de los sistemas de vigilancia epidemiológica.

En Ecuador, un estudio realizado por Franz et al. (10) analizó 70 pacientes con EP de inicio temprano, con una edad media de

42.6 años, y demostró la presencia de mutaciones patogénicas en los genes PRKN y PINK1, principalmente deleciones en PRKN, evidenciando un componente genético relevante en estos casos. Estos resultados resaltan la necesidad de complementar el diagnóstico, el cual permita fortalecer la detección temprana de este tipo de enfermedades degenerativas, optimizar la estratificación clínica y avanzar hacia una atención más precisa y personalizada de EP en la población ecuatoriana.

Por otra parte, un análisis bibliométrico (AB) representa un instrumento indispensable para explorar la estructura y tendencias de la investigación científica, brindando así, información cuantitativa y cualitativa sobre la estructura, el impacto y la dinámica del panorama del ámbito científico. Además, en una era marcada por el crecimiento notable de investigaciones científicas, implementar un análisis bibliométrico es preciso para evaluar la productividad, evolución y distribución de los estudios enfocados en este tipo de trastornos (11).

Dada la creciente carga de la EP a nivel global, se justifica la realización de un análisis exhaustivo sobre la evolución científica de EP y los biomarcadores bioquímicos implicados en esta condición. Por ende, el presente estudio tiene como objetivo analizar la evolución científica de EP durante el periodo 2015–2025, mediante un enfoque bibliométrico que permita identificar tendencias de investigación, distribución geográfica, redes temáticas y principales líneas de estudio. Asimismo, busca caracterizar los tipos clínicos de la enfermedad y evaluar el papel de los biomarcadores bioquímicos en su diagnóstico, con el fin de aportar una visión integral que contribuya al fortalecimiento del conocimiento científico y a la mejora de las estrategias diagnósticas.

METODOLOGÍA

Diseño y tipo de estudio

Se desarrolló un análisis bibliométrico retrospectivo de carácter descriptivo y enfoque cuantitativo sobre la evolución científica de EP y su diagnóstico mediante biomarcadores

bioquímicos, abarcando el periodo comprendido entre 2015 y 2025. La organización y selección de los documentos se realizó siguiendo los lineamientos de la guía PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) (12), con el propósito de garantizar un proceso sistemático, transparente y reproducible en la identificación de estudios originales relevantes.

Estrategia de búsqueda científica

La recopilación de la literatura científica se efectuó a partir de la base de datos PubMed, empleando descriptores controlados MeSH y términos libres relacionados con EP y su diagnóstico mediante biomarcadores bioquímicos. Para ello, se empleó la siguiente combinación de palabras clave y operadores booleanos:

("Parkinson Disease" OR "Parkinson's disease" OR "Idiopathic Parkinsonism" OR "neurodegenerative disease") AND ("Biomarkers" OR "Biochemical markers" OR "Molecular biomarkers" OR "Diagnostic biomarkers" OR "Blood biomarkers" OR "Cerebrospinal fluid biomarkers") AND ("Diagnosis" OR "Early diagnosis" OR "Differential diagnosis").

Esta estrategia permitió recuperar estudios con elevado rigor científico, facilitando la identificación de tendencias, enfoques emergentes y aportes relevantes para el desarrollo del análisis bibliométrico.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron estudios originales primarios y metaanálisis publicados dentro del periodo considerado, en idioma inglés, que abordaran la EP y su diagnóstico desde un enfoque bioquímico. Asimismo, se excluyeron revisiones narrativas, cartas al editor, memorias de congresos y otros eventos científicos.

Análisis bibliométrico

Para el análisis bibliométrico, se utilizó el software Bibliometrix (enlace directo: <https://www.bibliometrix.org/home/index.php/layout/biblioshiny>), una herramienta basada en el lenguaje R, diseñada específicamente para estudios cuantitativos. Este programa permitió la importación, depuración, análisis y visualización de la información científica

de forma reproducible. Los documentos duplicados fueron identificados a través del DOI (Identificador de Objeto Digital) y contrastados por similitud de autores, año, título y revista.

Los principales indicadores bibliométricos evaluados incluyeron la evolución temporal de la producción científica, el análisis de palabras clave, las redes de coocurrencia, los mapas temáticos y la evolución temática del campo. Para la identificación de clústeres conceptuales se aplicó el algoritmo Walktrap con un umbral $\geq 0,1$, considerando la frecuencia y relevancia de los términos asociados a EP y a los biomarcadores bioquímicos. Los mapas temáticos se construyeron con base en las métricas de centralidad y densidad, lo que permitió clasificar los temas en motores, básicos, emergentes o altamente especializados (13).

Organización y extracción de los datos

Las variables analizadas comprendieron el año de publicación, autores, país de origen, tipo de estudio, enfoque diagnóstico, tipos de biomarcadores bioquímicos evaluados, términos clave y temáticas relacionadas con EP. Por esta razón, se generó una matriz de datos en Microsoft Excel 2019®, registrando esta información. Este proceso fue realizado por los investigadores responsables, asegurando coherencia, control de calidad y trazabilidad de los datos analizados.

Análisis y síntesis de los datos

En la etapa inicial del proceso investigativo de este análisis bibliométrico, se recuperaron un total de 9.983 artículos provenientes de la base de datos científica PubMed. Posteriormente, tras aplicar un proceso riguroso de cribado y evaluación preliminar, se excluyeron 2.524 debido a la presencia de duplicación. Dentro de la fase de cribado se eliminaron 7.410 estudios por no ajustarse a los criterios de elegibilidad previamente establecidos. Como resultado final, se seleccionaron 49 investigaciones que cumplieron de forma estricta con los estándares de calidad metodológica, siguiendo de manera sistemática las directrices propuestas por la guía PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (12) (Fig. 1).

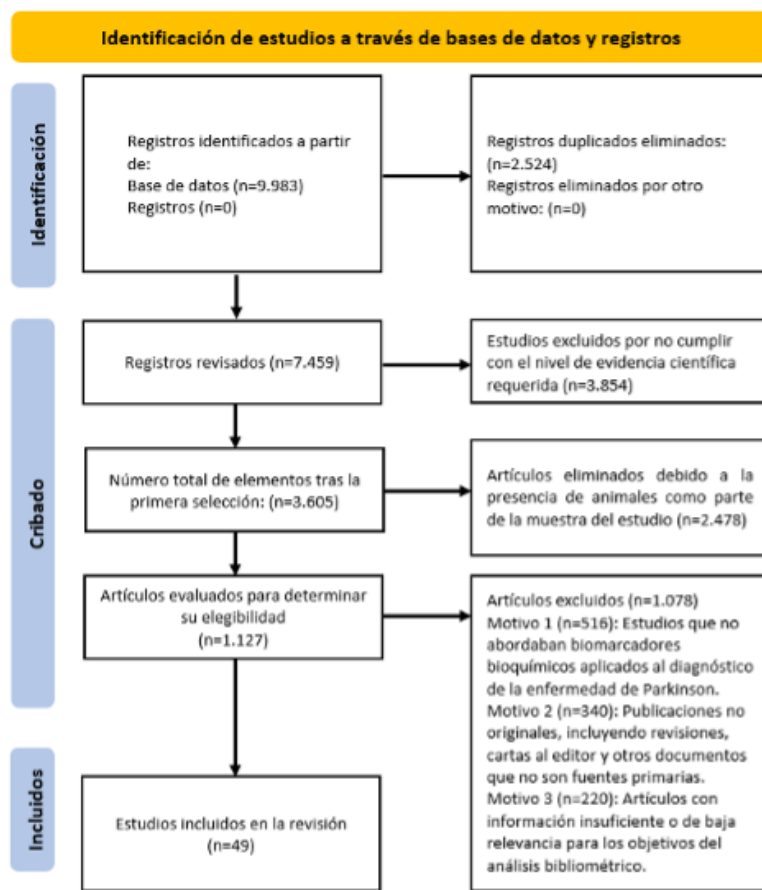


Figura 1. Flujograma de selección de estudios PRISMA.

Consideraciones éticas

El estudio se desarrolló respetando los principios éticos de la investigación científica, ya que se basó exclusivamente en el análisis de literatura publicada. No se involucraron seres humanos ni datos sensibles, garantizando transparencia, integridad académica y adecuado reconocimiento de las fuentes consultadas. De la misma manera, las referencias bibliográficas fueron organizadas y citadas conforme a las normas Vancouver, asegurando coherencia, precisión académica y adecuada atribución de las fuentes científicas utilizadas en el estudio (14).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Productividad científica y fuentes consultadas sobre Enfermedad de Parkinson entre el periodo 2015-2025 en PubMed

La productividad científica en torno a EP evidencia una dinámica creciente y sostenida a lo largo del periodo evaluado (Figura 2-A). En 2015 se registraron 874 publicaciones, cifra que aumentó progresivamente hasta superar el millar en 2017 (n=1.085). Aunque se observan descensos temporales entre 2018 (n=580) y 2023 (n=521), la producción científica muestra un repunte notable en los últimos años, alcanzando 1.070 estudios en 2024 y un máximo de 1.390 investigaciones en 2025. Esta evolución pone de manifiesto un interés científico cada vez más consolidado por profundizar en los mecanismos fisiopatológicos, las manifestaciones clínicas y las estrategias diagnósticas y terapéuticas de EP, confirmando su relevancia como prioridad en la investigación neurológica contemporánea.

En relación con las fuentes más consultadas (Figura 2-B), *Parkinsonism & Related Disorders* se consolida como la principal revista en la difusión de la producción científica sobre EP, con 3.907 publicaciones, lo que evidencia su papel central en la comunicación de avances clínicos y experimentales. Le sigue *Movement Disorders* (n=2.719), reconocida por su alto impacto en el estudio de los trastornos del movimiento. Asimismo, *Journal of Parkinson's Disease* aporta un volumen significativo de investigaciones

(n=1.984), centradas específicamente en los aspectos clínicos y terapéuticos de esta patología. Por su parte, *Neurology* (n=1.513) e *International Journal of Molecular Sciences* (n=851) complementan la producción científica desde enfoques clínicos y moleculares, respectivamente. En conjunto, esta distribución refleja la consolidación de revistas especializadas como pilares fundamentales para el desarrollo y la difusión del conocimiento sobre EP a nivel internacional

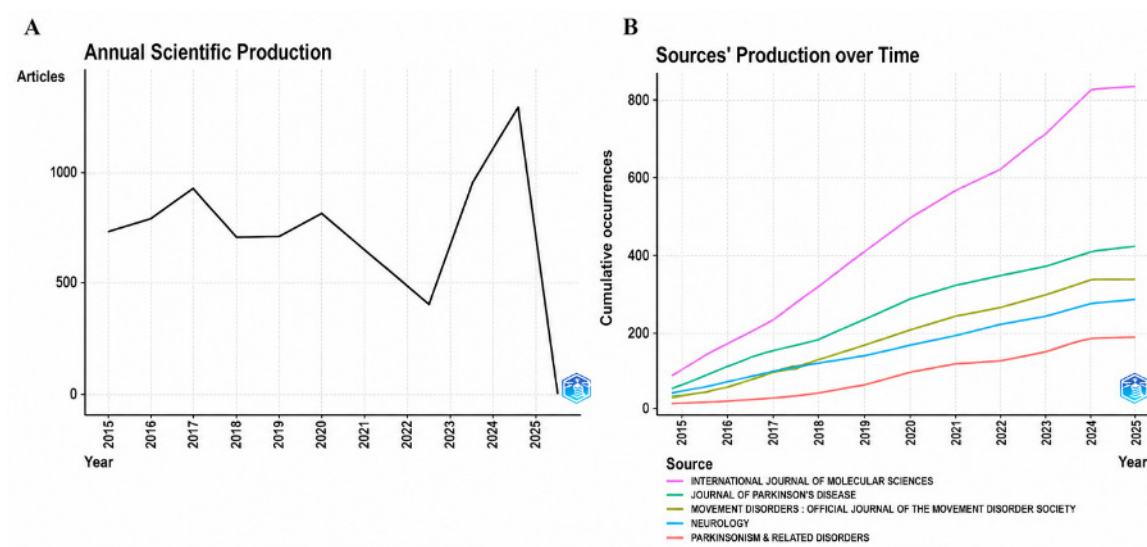


Figura 2. Productividad científica anual (A) y principales fuentes de información sobre Enfermedad de Parkinson (B) entre el periodo 2015-2025 en PubMed.

Distribución geográfica de la producción científica sobre Enfermedad de Parkinson en el periodo 2015-2025

La distribución geográfica de la producción científica sobre EP pone de manifiesto una concentración significativa en países con sistemas de investigación neurológica altamente consolidados (Fig. 3). China encabeza de forma destacada la producción científica, con 9.643 publicaciones, seguida de Estados Unidos (n=7.726), lo que refleja el liderazgo de ambas naciones en investigación biomédica y neurocientífica. En un segundo nivel se ubican Italia (n=5.439) y Alemania (n=2.989), países con una tradición sólida en el estudio de los trastornos del movimiento, mientras que Japón

(n=2.254) y Canadá (n=1.997) completan el grupo de mayor productividad.

Este patrón geográfico evidencia la influencia directa de la inversión en ciencia, la disponibilidad de centros especializados y la existencia de redes académicas robustas en la generación de conocimiento sobre EP. No obstante, también revela una desigualdad en la producción científica a nivel global, ya que regiones con menor representación pueden enfrentar limitaciones estructurales y de financiamiento. En este contexto, resulta fundamental fortalecer la cooperación internacional y las estrategias de investigación colaborativa, con el fin de ampliar la comprensión integral de la enfermedad y favorecer un abordaje más equitativo de EP a escala mundial.

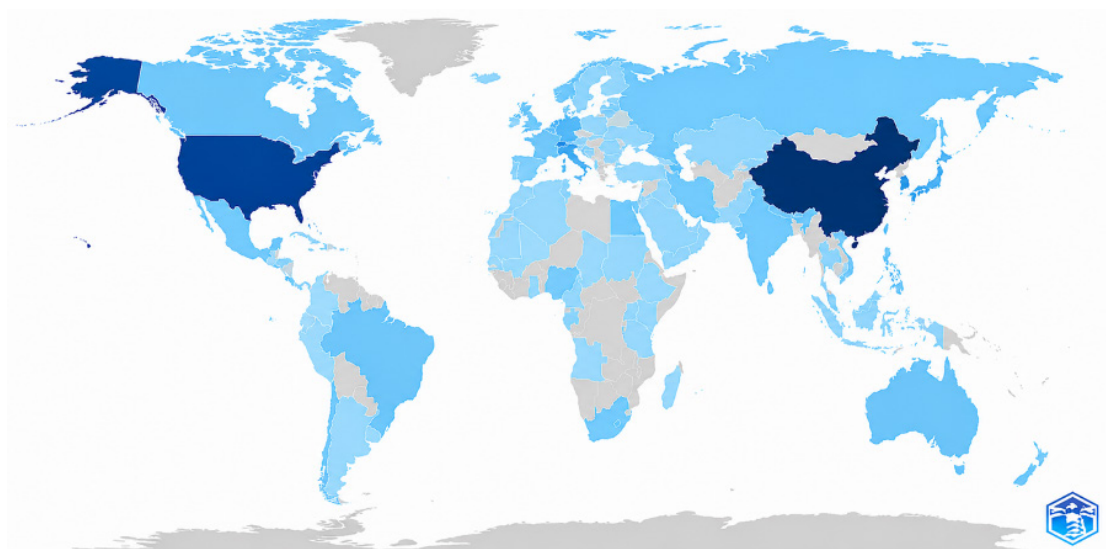


Figura 3. Distribución geográfica de la producción científica mundial sobre Enfermedad de Parkinson en el periodo 2015-2025.

Red de coocurrencias de Enfermedad de Parkinson en el periodo 2015-2025

La red de coocurrencia de términos evidencia una estructura conceptual claramente organizada en varios clústeres interrelacionados en torno a la investigación sobre EP (Fig. 4). El clúster central (rojo), agrupa conceptos clínicos fundamentales como enfermedad de EP, progresión de la enfermedad, calidad de vida, factores de riesgo, genética y desenlaces terapéuticos, lo que refleja un enfoque predominantemente clínico-epidemiológico centrado en el paciente.

El clúster azul se asocia principalmente con métodos diagnósticos y de evaluación, destacando términos como imágenes cerebrales, tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética, lo que evidencia la relevancia de las técnicas de neuroimagen en la caracterización y seguimiento de EP. El clúster verde integra variables demográficas y fenotípicas, como edad, sexo y etapas de la vida, indicando un interés por comprender la heterogeneidad clínica de la enfermedad a lo largo del curso vital. Finalmente, el clúster morado se vincula con el abordaje terapéutico, incluyendo agentes antiparkinsonianos y estrategias farmacológicas. Esta red pone de manifiesto que la investigación sobre EP se estructura en torno a un núcleo clínico sólido, complementado por enfoques diagnósticos, poblacionales y terapéuticos. La interconexión

entre clústeres sugiere una evolución hacia investigaciones más integrales, donde la comprensión de EP no se limita a los síntomas motores, sino que incorpora dimensiones genéticas, clínicas y de calidad de vida, consolidando un enfoque multidimensional de la enfermedad.

Mapa y evolución temática de Enfermedad de Parkinson en el periodo 2015-2025

El mapa temático organiza la investigación sobre EP según su relevancia y grado de desarrollo (Fig. 5). En los temas motores (*Motor Themes*) se ubican la progresión de la enfermedad, la patología cerebral y el metabolismo de la alfa-sinucleína, lo que indica que estos enfoques constituyen el núcleo más consolidado y activo del campo. Los temas básicos (*Basic Themes*) incluyen humanos, personas mayores y diagnóstico, junto con imagen diagnóstica, evidenciando su papel transversal y fundamental en la investigación clínica. Los temas nicho (*Niche Themes*), como estudios prospectivos y análisis de líquido cefalorraquídeo, reflejan líneas especializadas con alta profundidad científica, aunque menor centralidad. Por otro lado, los temas emergentes o en transición (*Emerging or Declining Themes*), como fenotipo y resonancia magnética, muestran áreas con potencial de expansión futura. Estos resultados revelan un campo maduro que combina bases clínicas sólidas con líneas especializadas en desarrollo.

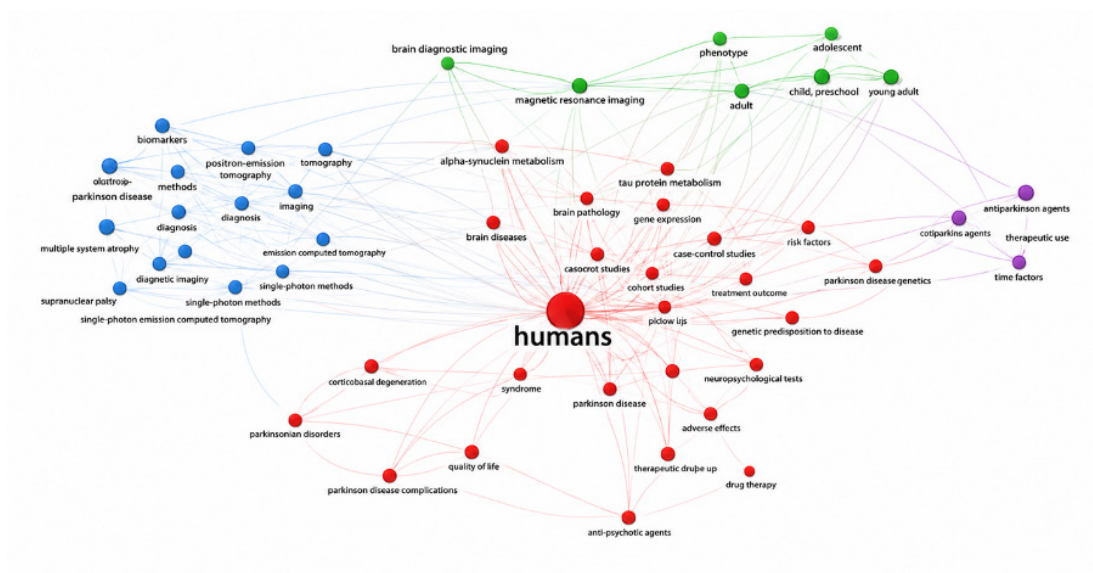


Figura 4. Red de coocurrencia de la Enfermedad de Parkinson en el periodo 2015-2025.

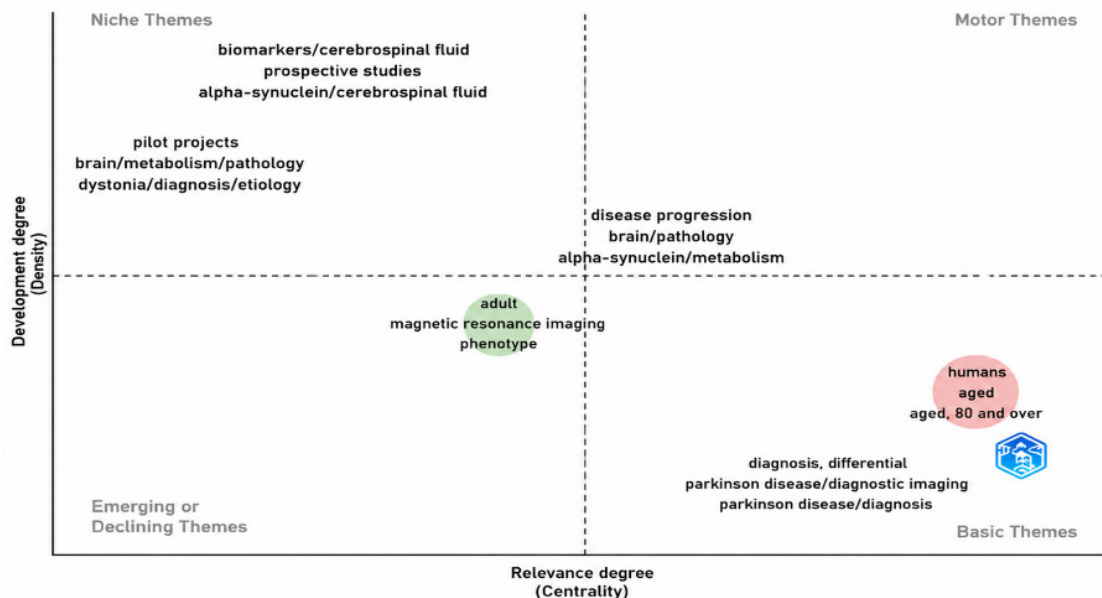


Figura 5. Mapa temático sobre la Enfermedad de Parkinson en el periodo 2015-2025.

La evolución temática muestra un avance progresivo del conocimiento sobre EP (Fig. 6). En la etapa inicial (2015–2018) predominan enfoques poblacionales y descriptivos, centrados en edad, adultos y humanos, junto con estudios de cohorte y diagnóstico general. Entre 2019 y 2020 se observa una transición hacia la patología cerebral, la progresión de la enfermedad y el diagnóstico diferencial.

En el periodo 2021–2023 se consolidan estos ejes y se integran estrategias diagnósticas más específicas. Finalmente, en 2024–2025 se aprecia una diversificación temática, con mayor complejidad analítica y enfoque integral. En conjunto, esta evolución refleja el paso de una caracterización básica hacia una comprensión más profunda, clínica y estructurada de EP.

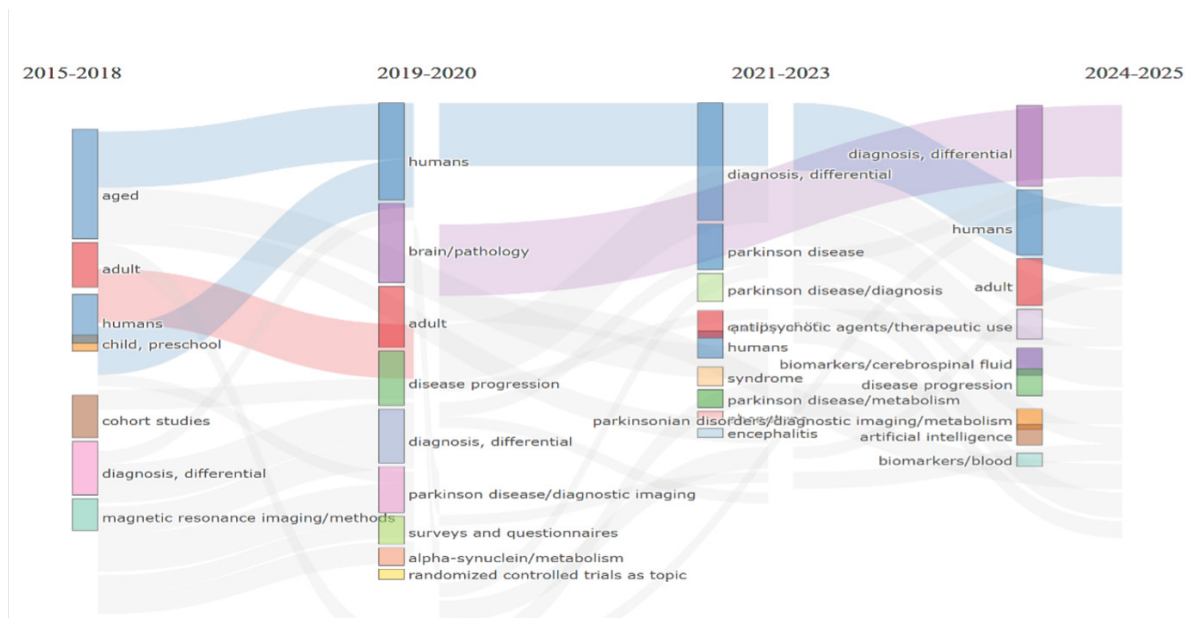


Figura 6. Evolución temática de la Enfermedad de Parkinson en el periodo 2015-2025.

Tipos y características de Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados

Con respecto a lo obtenido en esta investigación, la EP evidencia una heterogeneidad clínica estructurada que abarca formas idiopáticas predominantes, variantes según edad de inicio (juvenil, temprano y tardío), así como presentaciones genéticas y formas secundarias y atípicas. Se observa que el Parkinson idiopático continúa siendo el más frecuente, mientras que las formas de inicio temprano y juvenil se asocian a un mayor componente genético y evolución más prolongada. Por otra parte, el inicio tardío presenta un curso más acelerado con mayor deterioro funcional y cognitivo. Asimismo, los parkinsonismos atípicos y secundarios reflejan mecanismos etiológicos diferenciados neurodegenerativos, vasculares, farmacológicos y tóxicos que condicionan manifestaciones clínicas específicas y complejizan el abordaje diagnóstico, tal como se evidencia en la Tabla 1. Sin embargo, Fereshtehnejad et al. (15), revelan que la EP no es una entidad uniforme, sino un trastorno heterogéneo con un múltiples subtipos

clínicos y pronóstico diferente, ya que han podido identificar subgrupos de Enfermedad de Parkinson que combinan síntomas motores y no motores, categorizando pacientes con peor progresión cognitiva y motor frente a subgrupos más benignos.

Además, Campbell et al. (16) consideran que los síntomas psiquiátricos, cognitivos y motores han demostrado una separación significativa de subtipos con implicaciones pronósticas distintas. De la misma manera, Pan et al. (17) resaltan patrones de progresión cerebral y neurodegeneración que distinguen subtipos con menor o mayor atrofia y deterioro clínico.

Por otra parte, Cheng et al. (18), hacen énfasis en que la clasificación por subtipos clínicos mejora la comprensión de la progresión de la enfermedad y favorece un abordaje terapéutico más individualizado. Asimismo, mencionan que la creciente identificación de manifestaciones cognitivas y neuropsiquiátricas respaldan una visión integral de la EP como un trastorno multisistémico, reforzando la necesidad de diagnósticos temprano y enfoques clínicos diferenciados.

Tabla 1. Tipos y características de la Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados (parkinsonismos).

Autores, año y país	Tipo de estudio	N	Tipos de Enfermedad de Parkinson	Características
Enfermedad de Parkinson Idiopática				
Luan et al. (19), 2015 China	Observacional	401	Parkinson idiopático	Es el tipo más común (afecta al 85% de los pacientes). Se llama "idiopática" porque su causa exacta aún es desconocida. Suele aparecer después de los 60 años.
Karunanayaka et al. (20), 2016 Estados Unidos	Observacional	56	Parkinson juvenil	Se manifiesta antes de los 21 años y suele tener un fuerte componente genético.
Schlossmacher et al. (21), 2017 Canadá	Documental	3	Parkinson de inicio temprano	Aparece entre los 21 y 45 años. Tiene una progresión lenta, pero mayor riesgo de complicaciones motoras vinculadas a terapias farmacológicas prolongadas.
Jellinger (22), 2018 Austria	Retrospectivo	345	Parkinson de inicio tardío	Es el diagnóstico estándar tras los 45-60 años. Evoluciona rápido, con mayor compromiso cognitivo y funcional.
Trinh et al. (23), 2019 Alemania	Observacional	7	Parkinson Familiar o genético	Representa entre el 10% y el 15% de los diagnósticos. Se confirma cuando el paciente tiene dos o más parientes de primer grado con la enfermedad o se identifica una mutación genética específica. A diferencia del idiopático, este se debe a mutaciones en genes específicos como LRRK2, PRKN, SNCA, PINK1 o GBA.
Parkinsonismos atípicos				
Shahnawaz et al. (24), 2020 Estados Unidos	Experimental	151	Atrofia Multisistémica (AMS)	Afecta el sistema nervioso autónomo (control de presión arterial, vejiga, etc.).
Lolekha et al. (25), 2021 Tailandia	Retrospectivo	136	Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP)	Caracterizada por problemas tempranos de equilibrio y dificultad para mover los ojos verticalmente.
Sandor et al. (26), 2022 Reino Unido y Estados Unidos	Longitudinal y multicéntrico	842	Degeneración cortico basal (DCB)	Suele afectar más un lado del cuerpo y puede presentar el "síndrome de la mano ajena"
Parkinsonismos secundarios				
Sampedro et al. (27), 2023 España	Retrospectivo	44	Medicamentoso	Causado por ciertos fármacos (como algunos antipsicóticos) que bloquean la dopamina.
Zedde et al. (28), 2024 Italia	Documental	8.301	Vascular	Resultado de pequeños infartos cerebrales que afectan las zonas del movimiento.
Lorenzo et al. (29), 2025 Estados Unidos	Observacional y multicéntrico	335	Tóxico	Por exposición a sustancias como el manganeso o monóxido de carbono.

Abreviaturas: N: Número de muestra; LRRK2: Quinasa 2 con Repeticiones Ricas en Leucina; PRKN: Ligasa de ubiquitina-proteína E3 tipo Parkin RBR; SNCA: Sinucleína alfa; PINK1: Quinasa 1 inducida por PTEN; GBA: Glucosilceramida beta.

Biomarcadores bioquímicos en el diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson

De acuerdo a los hallazgos de la Tabla 2, los biomarcadores bioquímicos en Enfermedad de Parkinson presentan variabilidad diagnóstica según su naturaleza y tipo de muestra. Destacan la Quinasa 2 de Repetición Rica en Leucina (LRRK2: Leucine-Rich Repeat Kinase 2) y la Cadena Ligera de Neurofilamentos (NfL: Neurofilament Light Chain) plasmático por su alta sensibilidad (>90%), lo que sugiere su utilidad en la detección temprana, mientras que el péptido beta-amiloide, la Proteína 3 de Unión a Ácidos grasos (FABP3: Fatty Acid-Binding Protein

3) y Apolipoproteína A1 (ApoA1) muestran elevada especificidad (>89%), favoreciendo la confirmación diagnóstica. En contraste, NfL presenta baja sensibilidad, limitando su valor como prueba inicial. Globalmente, los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR) exhiben mejor equilibrio diagnóstico que los séricos, reflejando mayor proximidad a procesos neurodegenerativos centrales. Los resultados muestran concordancia con cierta evidencia científica. Katayama et al. (30) reportaron para NfL una sensibilidad cercana al 55% y especificidad del 88–91%, valores similares a los observados (53.2% y 90.5%),

confirmando su utilidad como marcador de progresión más que diagnóstico temprano. Asimismo, Zimmermann et al. (31) describieron perfiles proteómicos en LCR con sensibilidad aproximada del 75–80% y especificidad del 80–85%, coherentes con los datos obtenidos (78% y 84%).

De la misma manera, han et al. (32) documentaron que las combinaciones de biomarcadores pueden alcanzar sensibilidades superiores al 90% y especificidades cercanas al 95%, superando el rendimiento individual. Sin embargo, Arya et al. (33) revelan que la identificación de proteínas como la α -sinucleína mal plegada o la pTau217 en sangre permite el diagnóstico masivo y económico, además de fortalecer la detección prodrómica con una capacidad de predecir la enfermedad hasta los

20 años antes de los síntomas motores como lo refuerza Navarrete et al. (34).

A esto se une lo reportado en el estudio de Gualerzi et al. (35), donde resalta que el uso de exosomas o vesículas extracelulares para estudiar la propagación de patologías directamente desde el sistema nervioso central hacia la periferia. Sin dejar de mencionar áreas emergentes como el eje intestino-cerebro según lo investigado Oliver y Hu (36), lo que ha permitido analizar cómo el microbioma e inflamación intestinal influyen en el desarrollo de la enfermedad. Finalmente, se profundiza en mecanismos inmunológicos, específicamente en el papel de la neuroinflamación con marcadores como la Proteína Ácida Fibrilar Glial (GFAP) como indicador de la progresión y severidad (37).

Tabla 2. Biomarcadores bioquímicos implementados en el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson.

Autores, año y país	Tipo de estudio	N/EP diagnosticados	Edad media (SD)	Tipo de muestra biológica	Biomarcadores bioquímicos	S	E
Ishii et al. (38), 2015 Japón	Transversal	103/53	64.3 ± 9.8	LCR Plasma	Alfa-sinucleína	87.0%	63.2%
Caviness et al. (39), 2016 Estados Unidos	Experimental	54/44	81.1 ± 6.8	Tejido cerebral (corteza)	Péptido beta-amiloide	84.0%	91.1%
Chiasserini et al. (40), 2017 Italia	Multicéntrico	208/54	66.0 ± 8.9	LCR	Proteína de unión a ácidos grasos tipo cardiaco (FABP3)	86.4%	89.0%
Arora et al. (41), 2018 Canadá	Experimental	89/7	72.3 ± 13.1	LCR Suero Tejido cerebral.	Quinasa 2 de Repetición Rica en Leucina (LRRK2)	95.4%	89.6%
Lin et al. (42), 2019 China	Prospectivo	178/116	68.5 ± 11.2	Plasma	Cadena Ligera de Neurofilamentos (NfL)	53.2%	90.5%
Rotunno et al. (43), 2020 Estados Unidos	De cohorte longitudinal	196/81	63.2 ± 8.8	LCR	Perfil proteómico	78%	84%
Milanowski et al. (44), 2021 República Checa, Alemania, Polonia y Ucrania.	Experimental y multicéntrico	541/4	55.3 ± 8.6	LCR	Proteína DJ-1	88.2%	89.1%
Batzu et al. (45), 2022 Reino Unido	Experimental	94/59	63.80 ± 11.24	Plasma	Cadena Ligera de Neurofilamentos (NfL)	91.5%	90.0%
Koros et al. (46), 2023 Grecia.	Longitudinal	421/195	61.63 ± 9.69	Suero	Ácido úrico	81.3%	87.2%
Paslawski y Svenningsson (47), 2023 Suecia.	Observacional	180/78	67.80 ± 6.44	Suero	Apolipoproteína A1 (Apo A1)	75.0%	91.0%
Nikitina et al. (48), 2024 Rusia.	Observacional	71/27	65.22 ± 56.70	Suero	Factor Neurológico Derivado del Cerebro (BDNF)	71.7%	75.0%
Li et al. (49), 2025 China	Observacional	282/58	59.81 ± 7.93	Plasma	Proteína Ácida Fibrilar Glial (GFAP)	75.6%	85.1%

Abreviaturas: N: Número de muestra; EP: Enfermedad de Parkinson; SD: Desviación estándar; S: Sensibilidad; E: Especificidad; LCR: Líquido cefalorraquídeo.

CONCLUSIONES

La evolución científica de EP entre 2015 y 2025 evidencia un crecimiento sostenido de la productividad, respaldado por revistas especializadas de alto impacto y una marcada concentración geográfica en países con mayor desarrollo científico. Este dinamismo se organiza en redes de coocurrencia que integran dimensiones clínicas, diagnósticas y terapéuticas, reflejando una estructura investigativa sólida. Asimismo, el mapa y la evolución temática mostraron una transición desde enfoques descriptivos hacia líneas más complejas centradas en fisiopatología, progresión y diagnóstico, consolidando un campo en constante maduración científica.

Además, la EP se confirma como una entidad clínicamente heterogénea, caracterizada por múltiples subtipos que difieren en inicio, progresión y manifestaciones motoras y no motoras. Desde formas de evolución lenta, como el fenotipo tembloroso o de inicio temprano, hasta variantes más agresivas como el rígido-acinético o de progresión rápida, la diversidad fenotípica condiciona el pronóstico y la respuesta terapéutica. Esta variabilidad resalta la importancia de una clasificación clínica precisa, orientada a optimizar la estratificación de pacientes y favorecer un abordaje más individualizado.

En bibliometría, la NfL es el biomarcador que más volumen de publicaciones está generando junto a la GFAP, por ser marcadores por excelencia de la neurodegeneración o daño axonal. La triada está enfocada en la sinucleína (específica de la patología), GFAP (de la inflamación glial) y NfL (de la muerte neuronal). Sin embargo, la tendencia bibliométrica actual destaca las técnicas de amplificación y precisión técnica como la "Seed Amplification Assay" (SAA) o Técnica de Amplificación de Agregados para la sinucleína en sangre, que permiten detectar esas proteínas mal plegadas en cantidades mínimas, marcando el inicio de una era de diagnóstico molecular de alta precisión.

Contribuciones de los autores: Demera Chica Alexander David: concepción del estudio, diseño metodológico, análisis de la información y redacción del manuscrito; Jhon Bryan Mina

Ortiz: recopilación de datos, limpieza de la base de datos bibliográfica y apoyo en la redacción; Ronald Andreé Vitonera Rogel: análisis bibliométrico, interpretación de los resultados y revisión crítica del contenido; William Antonio Lino Villacreses: organización de la información, preparación de tablas y revisión del manuscrito; Nereida Valero Cedeño: desarrollo del estudio, revisión crítica y validación final del contenido.

Financiación: Ninguno.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cattaneo A, Jost C. Pain in Parkinson's Disease: Pathophysiology, Classification and Treatment. *J Integr Neurosci*. 2023; 22(5): 132. <https://doi.org/10.31083/j.jin2205132>.
2. de Bie MA, Katzenschlager D, Swinnen EKS, Peball T, Lim S, Mestre N, et al. Update on Treatments for Parkinson's Disease Motor Fluctuations - An International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review. *Mov Disord*. 2025; 40(5): 776-794. <https://doi.org/10.1002/mds.30162>.
3. Deng E, Mehta V, Xiao N, Chaudhuri M, Tan E, Tan C. Parkinson's disease subtypes: Approaches and clinical implications. *Parkinsonism Relat Disord*. 2025; 130: 107208. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2024.107208>.
4. Morris G, Spillantini J, Sue K, Williams-Gray L. The pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet*. 2024; 403(10423): 293-304. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01478-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01478-2).
5. World Health Organization. WHO. Launch of WHO's Parkinson disease technical brief. 2022. Available from: <https://www.who.int/news/item/14-06-2022-launch-of-who-s-parkinson-disease-technical-brief>.
6. Gan YH, Ma LZ, Zhang P, You M, Guo U, He O, et al. Large-scale proteomic analyses of incident Parkinson's disease reveal new pathophysiological insights and potential biomarkers. *Nat Aging*. 2025;

- 5(4): 642-657. <https://doi.org/10.1038/s43587-025-00818-0>.
7. Newell V, Aravindan A, Babbrah R, Halden H. Epigenetic Biomarkers Driven by Environmental Toxins Associated with Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis in the United States: A Systematic Review. *Toxics*. 2025; 13(2): 114. <https://doi.org/10.3390/toxics13020114>.
 8. Wong T, Le J, Kwan TH, Rhee N, Teopiz Y, Ho C, et al. Risk of VMAT2 inhibitors on suicidality and parkinsonism: report utilizing the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Int Clin Psychopharmacol*. 2025; 40(3): 176-181. <https://doi.org/10.1097/yic.0000000000000553>.
 9. Kim J, Isidro-Pérez M, Doering N, Llibre-Rodríguez A, Acosta T, Rodríguez Salgado J, et al. Prevalence and Incidence of Parkinson's Disease in Latin America: A Meta-Analysis. *Mov Disord*. 2024; 39(1): 105-118. <https://doi.org/10.1002/mds.29682>.
 10. Franz M, Punathil R, Soto-Beasley I, Strongosky N, Walton RL, Kim-Hellmuth P, et al. Screening for PRKN and PINK1 mutations in Ecuadorian patients with early-onset Parkinson's Disease. *Neurol Neurochir Pol*. 2025; 59(1): 56-61. <https://doi.org/10.5603/pjnns.104123>.
 11. Qi O, Shen H, Dong C, Zhao B, Zang S, Zhu R, et al. Digital Biomarkers for Parkinson Disease: Bibliometric Analysis and a Scoping Review of Deep Learning for Freezing of Gait. *Journal of Medical Internet Research*. 2025; e71560. <https://doi.org/10.2196/71560>.
 12. Page R, Moher S, Bossuyt B, Boutron I, Hoffmann N, Mulrow C, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>.
 13. Jang F, Chien T, Chou E. Thematic maps with scatter and 4-quadrant plots in R to identify dominant entities on schizophrenia in psychiatry since 2017: Bibliometric analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(46): e36041. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000036041>.
 14. Chávez-Martínez N. [Vancouver Style or NLM Format: Towards citation standardization]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2025; 63(4): e6384. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15644343>.
 15. Fereshtehnejad S, Zeighami Y, Dagher O, Postuma R. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression. *Brain*. 2017; 140(7): 1959-1976. <https://doi.org/10.1093/brain/awx118>.
 16. Campbell M, Myers N, Weigand Y, Foster M, Cairns O, Jackson J, et al. Parkinson disease clinical subtypes: key features & clinical milestones. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020; 7(8): 1272-1283. <https://doi.org/10.1002/acn3.51102>.
 17. Pan R, Jiang G, Zhang N, Zhang A, Wang E, Cheng X. Identification of Parkinson's disease subtypes with distinct brain atrophy progression and its association with clinical progression. *Psychoradiology*. 2024; 4: kkae002. <https://doi.org/10.1093/psyrad/kkae002>.
 18. Chen X, Wang M, Shao J, Yang H, Zhang H, Zhang JW. Disease progression subtypes of Parkinson's disease based on milestone events. *J Neurol*. 2024; 271(10): 6791-6800. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12645-1>.
 19. Luan H, Liu L, Meng S, Tang T, Chua K, Chen L, et al. LC-MS-based urinary metabolite signatures in idiopathic Parkinson's disease. *J Proteome Res*. 2015; 14(1): 467-78. <https://doi.org/10.1021/pr500807t>.
 20. Karunanayaka U, Lee E, Lewis N, Sen L, Eslinger V, Yang X, et al. Default mode network differences between rigidity- and tremor-predominant Parkinson's disease. *Cortex*. 2016; 81: 239-250. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.04.021>.
 21. Schlossmacher E, Tomlinson J, Santos R, Shutinoski G, Brown EG, Manuel K, et al. Modelling idiopathic Parkinson disease

- as a complex illness can inform incidence rate in healthy adults: the PR EDIGT score. *Eur J Neurosci.* 2017; 45(1): 175-191. <https://doi.org/10.1111/ejn.13476>.
22. Jellinger K. Very old onset parkinsonism: A clinical-pathological study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 57: 39-43. <https://doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2018.07.015>.
 23. Trinh T, Lohmann F, Baumann N, Balck S, Borsche F, Brüggemann O, et al. Utility and implications of exome sequencing in early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2019; 34(1): 133-137. <https://doi.org/10.1002/mds.27559>.
 24. Shahnawaz P, Mukherjee E, Pritzkow T, Mendez V, Rabadia P, Liu S, et al. Discriminating α -synuclein strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Nature.* 2020; 578(7794): 273-277. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00802>.
 25. Lolekha R, Tangkanakul T, Saengchatri H, Kulkeartprasert S. The Six-item Clock-Drawing Scoring System: a rapid screening for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Psychogeriatrics.* 2021; 21(1): 24-31. <https://doi.org/10.1111/psyg.12605>.
 26. Sandor R, Millin S, Dahl T, Schalkamp A, Lawton N, Hubbard M, et al. Universal clinical Parkinson's disease axes identify a major influence of neuroinflammation. *Genome Med.* 2022; 14(1): 129. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01132-9>.
 27. Sampedro W, Puig-Davi S, Martinez-Horta J, Pagonabarraga J, Horta-Barba H, Aracil-Bolaños E, et al. Cortical macro and microstructural correlates of cognitive and neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2023; 224: 107531. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107531>.
 28. Zedde D, Romani B, Scaravilli N, Coccozza M, Trojano Y, Ragno U, et al. Expanding the Neurological Phenotype of Anderson-Fabry Disease: Proof of Concept for an Extrapyramidal Neurodegenerative Pattern and Comparison with Monogenic Vascular Parkinsonism. *Cells.* 2024; 13(13): 1131. <https://doi.org/10.3390/cells13131131>.
 29. Mingo YB, Escobar Galvis L, Henderson MX. α -Synuclein pathology and mitochondrial dysfunction: Toxic partners in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2025: 106889. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2025.106889>.
 30. Katayama T, Sawada S, Takahashi B, Yahara M. Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Parkinson's Disease: A Critical Overview of the Literature and Meta-Analyses. *Brain Sci.* 2020: 466. <https://doi.org/10.3390/brainsci10070466>.
 31. Zimmermann T, Fandrich D, Jakobi M, Röben H, Wurster I, Lerche M, et al. Tissue Factor and Its Cerebrospinal Fluid Protein Profiles in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2024: 1405-1416. <https://doi.org/10.3233/jpd-240115>.
 32. Han E, Liu S, Tan Z, Mo S, Su E, Ma T, et al. Revealing cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson's disease dementia based on iTRAQ proteomics research. *Frontiers in Neuroscience.* 2025: 1682274. <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1682274>.
 33. Arya M, Haque H, Shakya H, Billah U, Parvin L, Rahman P, et al. Parkinson's Disease: Biomarkers for Diagnosis and Disease Progression. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(22): 12379. <https://doi.org/10.3390/ijms252212379>.
 34. Navarrete R, Guillot-Fernández H, Martínez-Hostyn N, Navarro A, Molina A, López-Atalaya P, et al. Whole transcriptome analysis of peripheral blood mononuclear cells from de novo and drug-naive Parkinson's disease patients. *Neurotherapeutics.* 2025; 22(6): e00762. <https://doi.org/10.1016/j.neurot.2025.e00762>.
 35. Gualerzi B, Picciolini M, Bedoni M, Guerini R, Clerici S, Agliardi V. Extracellular Vesicles as Biomarkers for Parkinson's Disease: How Far from Clinical Translation? *Int J Mol Sci.* 2024; 25(2): 1136. <https://doi.org/10.3390/ijms25021136>.
 36. Oliver P, Civitelli L, Hu T. The gut-brain axis in early Parkinson's disease: from prodrome to prevention. *J Neurol.* 2025;

- 272(6): 413. <https://doi.org/10.1007/s00415-025-13138-5>.
37. Pilotto H, Ashton J, Lupini N, Battaglio M, Zatti V, Trasciatti Y, et al. Plasma NfL, GFAP, amyloid, and p-tau species as Prognostic biomarkers in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2024; 271(12): 7537-7546. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12669-7>.
 38. Ishii R, Tokuda U, Tatebe H, Ohmichi O, Kasai T, Nakagawa M, et al. Decrease in plasma levels of α -synuclein is evident in patients with Parkinson's disease after elimination of heterophilic antibody interference. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0123162. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123162>.
 39. Caviness N, Lue LF, Hentz G, Schmitz T, Adler CH, Shill HA, et al. Cortical phosphorylated α -Synuclein levels correlate with brain wave spectra in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016: 1012-9. <https://doi.org/10.1002/mds.26621>.
 40. Chiasserini N, Biscet R, Eusebi H, Salvadori J, Frattini N, Simoni M, et al. Differential role of CSF fatty acid binding protein 3, α -synuclein, and Alzheimer's disease core biomarkers in Lewy body disorders and Alzheimer's dementia. *Alzheimers Res Ther.* 2017: 52. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0276-4>.
 41. Arora A, Visanji P, Mestre A, Tsanas N, Dakheel M, Connolly S, et al. Investigating Voice as a Biomarker for Leucine-Rich Repeat Kinase 2-Associated Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2018; 8(4): 503-510. <https://doi.org/10.3233/jpd-181389>.
 42. Lin H, Li C, Yang K, Lin F, Wu C, Chieh J, et al. Blood NfL: A biomarker for disease severity and progression in Parkinson disease. *Neurology.* 2019; 93(11): e1104-e1111. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000008088>.
 43. Rotunno R, Lane H, Zhang X, Wolf V, Oliva P, Viel C, et al. Cerebrospinal fluid proteomics implicates the granin family in Parkinson's disease. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 2479. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59414-4>.
 44. Milanowski M, Lindemann A, Hoffman-Zacharska A, Soto-Beasley I, Barcikowska O, Boczarska-Jedynak M, et al. Frequency of mutations in PRKN, PINK1, and DJ1 in Patients With Early-Onset Parkinson Disease from neighboring countries in Central Europe. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021: 48-51. <https://doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2021.03.026>.
 45. Batzu T, Rota H, Hye N, Heslegrave F, Trivedi E, Gibson LL, et al. Plasma p-tau181, neurofilament light chain and association with cognition in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2022: 154. <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00384-x>.
 46. Koros C, Simits M, Papagiannakis N, Bougea L, Prentakis O, Papadimitrio P, et al. Serum Uric Acid as a Putative Biomarker in Prodromal Parkinson's Disease: Longitudinal Data from the PPMI Study. *J Parkinsons Dis.* 2023: 811-818. <https://doi.org/10.3233/jpd-230007>.
 47. Paslawski S, Svenningsson P. Elevated ApoE, ApoJ and lipoprotein-bound α -synuclein levels in cerebrospinal fluid from Parkinson's disease patients – Validation in the BioFIND cohort. *Parkinsonism & Related Disorders.* 2023: 105765. <https://doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2023.105765>.
 48. Nikitina A, Koroleva S, Brazovskaya G, Boyko S, Levchuk A, Ivanova SA, et al. [Associations of serum neuromarkers with clinical features of Parkinson's disease]. *Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova.* 2024: 145-152. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2025.100313>.
 49. Li X, Jiao S, Li , Xu U, Hu H, Liang E, et al. Plasma GFAP and NfL associate with cerebral glucose metabolism in putative brain-first and body-first Parkinson's disease subtypes. *NPJ Parkinsons Dis.* 2025: 54. <https://doi.org/10.1038/s41531-025-00898-0>.