





## ARTICULO DE REVISIÓN

### Diagnóstico del cáncer mediante biomarcadores circulantes

#### Cancer diagnosis using circulating biomarkers

Alvaro Paul Moina-Veloz<sup>1\*</sup> , Johan Alexander Maldonado-Carrasco<sup>1</sup> , Diana Carolina Chiluiza-Tubon<sup>1</sup> , Virginia Monserrath Ortiz-Vásquez<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Ecuador.

\*Autor para la correspondencia: [ua.alvaromoina@uniandes.edu.ec](mailto:ua.alvaromoina@uniandes.edu.ec)

Recibido: 21 de julio de 2024

Aprobado: 25 de octubre de 2024

#### RESUMEN

**Introducción:** según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer es una de las principales causas de mortalidad en el mundo, a esta se le atribuyen más de 10 millones de muertes anualmente. Por lo que, gracias al avance de la tecnología, los investigadores buscan desarrollar maneras innovadoras de reducir la morbimortalidad de esta enfermedad a través del desarrollo de múltiples técnicas de detección temprana de esta patología. **Objetivo:** describir las limitaciones y ventajas, y la aplicación clínica de los biomarcadores circulantes en el diagnóstico del cáncer. **Método:** en esta investigación es de tipo bibliográfica y descriptiva sobre el Diagnóstico del cáncer mediante biomarcadores circulantes: revisión de técnicas y su aplicabilidad clínica. Por lo que se realizó una consulta inicial en diversas bases de datos de revistas científicas de alto y mediano impacto. Estas bases de datos incluyeron, Scielo, Dialnet Scielo,

PubMed, Scopus y ElSavir. Además, se consultaron otras revistas y artículos científicos relacionados que se encuentran en Google Académico y en repositorios virtuales. **Desarrollo:** los biomarcadores predictivos brindan información sobre el efecto de una intervención terapéutica en un resultado y, por lo tanto, ofrecen información valiosa para guiar la toma de decisiones de tratamiento. Los biomarcadores predictivos además proporcionan información sobre el efecto de una intervención terapéutica en el resultado y por tanto ofrece información valiosa para guiar la toma de decisiones en el tratamiento. **Consideraciones finales:** el estudio de biomarcadores en el diagnóstico del cáncer ha demostrado ser una herramienta prometedora con potencial aplicación clínica.

**Palabras clave:** biomarcadores de cáncer, técnicas, diagnóstico, aplicación clínica

## ABSTRACT

**Introduction:** according to the World Health Organization, cancer is one of the main causes of mortality in the world, with more than 10 million deaths annually. Therefore, thanks to the advances in technology, researchers are seeking to develop innovative ways to reduce the morbidity and mortality of this disease through the development of multiple techniques for early detection of this pathology. **Objective:** describe the limitations and advantages, and the clinical application of circulating biomarkers in the diagnosis of cancer. **Method:** this research is of a bibliographic and descriptive nature on the Diagnosis of cancer using circulating biomarkers: review of techniques and their clinical applicability. Therefore, an initial consultation was carried out in

various databases of high and medium impact scientific journals. These databases included Scielo, Dialnet Scielo, PubMed, Scopus and EISavir.

**Development:** predictive biomarkers provide information on the effect of a therapeutic intervention on an outcome and, therefore, offer valuable information to guide treatment decision making. Predictive biomarkers also provide information on the effect of a therapeutic intervention on the outcome and therefore offer valuable information to guide treatment decision making. **Final considerations:** the study of biomarkers in cancer diagnosis has proven to be a promising tool with potential clinical application.

**Key words:** cancer biomarkers, techniques, diagnosis, clinical application

### Cómo citar este artículo:

Moina-Veloz AP, Maldonado-Carrasco JA, Chiluzia-Tubon DC, Ortiz-Vásquez VM. Diagnóstico del cáncer mediante biomarcadores circulantes. Gac Med Est Internet]. 2024 [citado día mes año]; 5(3):e578. Disponible en: <https://revgacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/578>

## INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es una de las principales causas de mortalidad en el mundo, a esta se le atribuyen más de 10 millones de muertes anualmente. Por lo que, gracias al avance de la tecnología, los investigadores buscan desarrollar maneras innovadoras de reducir la morbimortalidad de esta enfermedad a través del desarrollo de múltiples técnicas de detección temprana de esta patología<sup>(1)</sup>. Un diagnóstico temprano es fundamental ya que este en el cáncer ofrece un mejor pronóstico, tratamientos menos agresivos, un mejor seguimiento, menores secuelas y más importante aún, la reducción de la mortalidad de los pacientes.

En consecuencia, con el fin de mejorar el proceso de detección, reemplazando los métodos convencionales de diagnóstico. se han desarrollado técnicas que han demostrado ser más superiores en términos de precisión y eficiencia, optimizando el diagnóstico. Uno de los procedimientos más prometedores en la actualidad son el uso de biomarcadores. El Instituto Nacional de Cáncer define como biomarcadores a aquellas moléculas biológicas distintivas que se encuentran en la sangre u otros líquidos y tejidos



usados para detectar procesos normales o en este caso patológicos, que se interpreta como un signo de enfermedad <sup>(2)</sup>.

Específicamente un biomarcador de cáncer es un indicador medido y evaluado que ofrece información acerca del proceso patológico o la respuesta del paciente ante la intervención terapéutica. Estos biomarcadores pueden ser proteínas, ADN, ARN, entre otros. Estos biomarcadores se encuentran en sangre o incluso como el caso de 8-oxoguanina ADN glicosilada, ácido, carbonilos, que son biomarcadores de cáncer los cuales se encuentran en la saliva. Actualmente han podido ser identificados miles de biomarcadores del cáncer, los mismos que al ser trasladados a la clínica, ofrecerán métodos de detección temprana de esta patología <sup>(3)</sup>.

El uso de biomarcadores para el diagnóstico de esta patología se ha convertido en una necesidad esencial, ya que ofrece que el personal médico realice medicina de precisión, dado que la identificación e interpretación de biomarcadores brinda una visión integral de la enfermedad. Es preciso enfatizar que los pacientes de cáncer tienen conjuntos únicos de anomalías responsables de la tumorigénesis, causando una evolución única de esta patología en dichos pacientes, naciendo la necesidad de terapias tratamientos individualizados, que fomentan la práctica de medicina basada en evidencia, mejorado exponencialmente el tratamiento finalmente el pronóstico de la enfermedad en el paciente <sup>(4)</sup>.

Los beneficios puntuales del uso de biomarcadores se extienden a factores como: la detección de cáncer en sus etapas iniciales, incluso en pacientes asintomáticos, facilitando el tratamiento y su diagnóstico <sup>(1)</sup>. También los biomarcadores pueden ofrecer información sobre las características moleculares del tumor, permitiendo predecir el curso probable de la enfermedad y así poder brindar un tratamiento acorde al mismo. Además, durante el tratamiento permiten la evaluación de la eficacia, mostrando un monitoreo continuo, modificándolo a conveniencia, esta atención es personalizada y por consiguiente más efectiva <sup>(5)</sup>.

En consecuencia, el uso de biomarcadores es una de las iniciativas más prometedoras en el avance del diagnóstico y tratamiento del cáncer, su especificidad y sensibilidad proporcionan múltiples beneficios teóricos, lo que resulta en decisiones más informadas. Por lo que es necesario evaluar y analizar como estas técnicas se desenvuelve en la clínica, s impacto actual las posibles dificultades de este. Por ello el objetivo de la investigación es: describir las limitaciones y ventajas, y la aplicación clínica de los biomarcadores circulantes en el diagnóstico del cáncer.

## MÉTODO

En esta investigación es de tipo bibliográfica y descriptiva sobre el Diagnóstico del cáncer mediante biomarcadores circulantes: revisión de técnicas y su aplicabilidad clínica. Por lo que se realizó una consulta inicial en diversas bases de datos de revistas científicas de alto



y mediano impacto. Estas bases de datos incluyeron, Scielo, Dialnet Scielo, PubMed, Scopus y ElSavir. Además, se consultaron otras revistas y artículos científicos relacionados que se encuentran en Google Académico y en repositorios virtuales. Se utilizó una combinación de palabras clave y términos relacionados para optimizar los resultados de búsqueda.

Una vez obtenidos los resultados de la búsqueda, se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para seleccionar los estudios pertinentes. Estos criterios se basaron en la relevancia del contenido y la calidad metodológica de los estudios. Se tomaron en cuenta estudios realizados en los últimos 5 años, con información relevante sobre el tema que permite extrapolar la información para evaluar la eficacia de estas técnicas que usan biomarcadores, y determinar la actualidad del enfoque clínico, sus limitaciones y beneficios. Es objetivo de esta investigación: describir el uso de los biomarcadores circulantes en el diagnóstico del cáncer.

## DESARROLLO

El Campo de la Oncología está entrando en una nueva era de pruebas de diagnóstico temprano, análisis y tratamientos mejorados basados en biomarcadores específicos del cáncer. El conocimiento se está expandiendo tan rápidamente que a los profesionales de la salud les resulta difícil mantenerse al día. Utilizar las pruebas adecuadas para el paciente adecuado, en el momento adecuado y por el motivo adecuado requiere un enfoque de equipo interprofesional, que incluya médicos de atención primaria, urólogos, oncólogos, asesores genéticos, patólogos, coordinadores de cáncer, enfermería personal y farmacéuticos que trabajan juntos y se comunican de manera efectiva para brindar asesoramiento, asesoramiento y tratamiento óptimos a sus pacientes <sup>(6)</sup>.

En este sentido, es de igual importancia la divulgación del conocimiento realizado en las diferentes áreas de identificación de biomarcadores y sus patrones genéticos, como la actualización de los médicos para poder aplicarlos en la clínica, ofreciendo así un mejor servicio al paciente. Es decir, es necesaria la investigación constante, el análisis en ensayos clínicos para obtener información resultados estadísticamente relevantes, como la divulgación de estos para su apropiada aplicación en el campo, y que esta información o sea relegada a la teoría.

En concreto, se ha demostrado que los biomarcadores pueden proporcionar información importante sobre posibles cánceres. Los avances en la investigación de biomarcadores del cáncer son paralelos al desarrollo de tecnologías. En los últimos años, grandes avances en los métodos analíticos genómicos y proteómicos han descubierto redes de señalización altamente complejas que contribuyen a la aparición y progresión de la enfermedad.

Por consiguiente, los biomarcadores no solo resultan útiles y métodos de detección y diagnóstico también proveen información vital que resulta extremadamente útil en la toma de decisiones respecto a la elección del tratamiento por ejemplo en una publicación



del Instituto Nacional para la excelencia en salud y la atención, se usaron biomarcadores para guiar la terapia sistémica. La terapia sistémica para el cáncer colorrectal incluye varios fármacos de quimioterapia diferentes, incluidos irinotecán, oxaliplatino y fluoropirimidinas orales, así como terapia dirigida anti-EGFR con cetuximab y panitumumab. Sin embargo, si bien algunos medicamentos ofrecen beneficios a ciertos pacientes, otros pacientes pueden experimentar toxicidad. A pesar de la variedad de opciones para el tratamiento sistémico, no se ha evaluado exhaustivamente la eficacia de tratamientos específicos para pacientes individuales <sup>(7)</sup>.

Los biomarcadores predictivos brindan información sobre el efecto de una intervención terapéutica en un resultado y, por lo tanto, ofrecen información valiosa para guiar la toma de decisiones de tratamiento. Los biomarcadores predictivos además proporcionan información sobre el efecto de una intervención terapéutica en el resultado y por tanto ofrece información valiosa para guiar la toma de decisiones en el tratamiento. <sup>(8)</sup>

Por ejemplo, en un estudio biomarcadores basados en tejidos del cáncer de próstata <sup>(9)</sup>. Se determinó que los biomarcadores tisulares del cáncer de próstata utilizados correctamente pueden mejorar significativamente las determinaciones de pronóstico, la estratificación del riesgo y la selección del tratamiento. El antígeno carbohidrato 19-9 (CA19-9) es el biomarcador estándar de oro más utilizado y actual para el cáncer de páncreas. Para pacientes con cáncer de páncreas los niveles aberrantes de CA19-9, CA19-9 se correlacionaron con el estadio o la carga del tumor y, por lo tanto, se usó para predecir el pronóstico y evaluar la resecabilidad. En el cáncer de páncreas, CA19-9 sirve como biomarcador, predictor y promotor <sup>(6,7)</sup>.

El uso principal de CA19-9 en el cáncer de páncreas es en el diagnóstico, con una sensibilidad mediana del 79 % y una especificidad mediana del 82 % <sup>(6)</sup>. En otro estudio la especificidad llegó a ser de un 80 % y la sensibilidad de un 85 %, estos datos demuestran cuán importante es aplicar el uso de biomarcadores en el diagnóstico, siendo una de las mejores herramientas disponibles para el diagnóstico médico no limitándose solo el diagnóstico también como un predictor que ayuda a determinar la de posible evolución que tendrá la enfermedad en el paciente <sup>(6,8)</sup>.

Consecuentemente se han desarrollado múltiples técnicas para la identificación de biomarcadores, una de las más comunes es el PCR. El perfil genético dirigido basado en PCR es la tecnología más común utilizada en el diagnóstico del cáncer para aplicaciones basadas tanto en ADN como en ARN. Se utiliza para la detección de pequeñas mutaciones del material genético, por ejemplo, mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epitelial, también fusiones de genes como las pruebas selectivas para ALK o análisis de metilación del ADN mediante PCR específica de metilación. Continuamente se desarrollan muchas modificaciones de este método básico para aumentar la sensibilidad de la detección de biomarcadores a partir de fuentes traza <sup>(8)</sup>.

Así mismo, el uso de esta técnica tiene grandes ventajas en su aplicación tales como su alta sensibilidad, especificidad, simplicidad, por lo que es una de las técnicas más utilizadas para la identificación de biomarcadores, además de su buena reproducibilidad adecuado en un entorno clínico y bajo costo. Aunque la misma se encuentra restringida por sus limitaciones, la más importante restricción para su uso es que esta técnica es recomendada solo para mutaciones específicas por lo que no ofrece un reconocimiento generalizado, limitando su rendimiento <sup>(8,9)</sup>.

Por otro lado, otra técnica que es fundamental analizar es el NGS, su aplicación se basa en la detección genética tanto de variantes de la línea germinal como de mutaciones somáticas, También se utiliza para biomarcadores basados en ARN, como fusiones de genes y secuenciación de ARN. Se han desarrollado diferentes tipos de paneles de genes NGS: paneles específicos de cáncer (por ejemplo, para cáncer de pulmón, CCR y cáncer de mama), paneles generales pan-cáncer para tumores sólidos o cánceres hematológicos, o paneles diseñados para detectar cambios genómicos para terapias dirigidas. Cabe destacar que las pruebas basadas en NGS son sensibles a la plataforma y los métodos utilizados y, por lo tanto, están aprobadas principalmente para pruebas en un sitio específico. Otros desafíos en los métodos basados en NGS se relacionan con la diferenciación de las mutaciones impulsoras del cáncer de las mutaciones pasajeras y el establecimiento de un umbral mínimo de frecuencia de alelos mutantes para la llamada de variantes <sup>(9)</sup>.

Además, una de las técnicas que se han desarrollado es la citometría de flujo. A menudo se aplica en el diagnóstico de leucemia y linfoma para identificar y contar células mediante el uso de un panel de anticuerpos marcados con fluorescencia. También se utiliza para cuantificar el ADN en células cancerosas tratándolas con tintes sensibles a la luz que se unen al ADN. Los cambios en la cantidad de ADN indican la recurrencia del cáncer de mama, próstata o vejiga. Es más, también tiene aplicación en biomarcadores basados en CTC <sup>(10)</sup>.

Por otro lado, otra técnica que demuestra una gran versatilidad son Los microarrays de expresión genética. Estos se utilizan para estudiar genes expresados diferencialmente en muestras de tumores y para clasificar tumores en subtipos moleculares, los cuales pueden predecir el pronóstico o la respuesta al tratamiento. Por ejemplo, MammaPrint, que es una prueba de pronóstico basada en microarrays, utiliza un perfil de expresión de 70 genes de tejido FFPE para predecir pacientes con cáncer de mama en etapa temprana con un riesgo alto o bajo de recurrencia. La implementación de clasificaciones moleculares del cáncer de mama basadas en microarrays por parte de MammaPrint, TargetPrint o BluePrint ha demostrado que estas pruebas son útiles para un mejor tratamiento de este cáncer <sup>(11)</sup>.

Así mismo, El método ELISA es el método de análisis de proteínas más utilizado en la práctica clínica, especialmente en fluidos corporales. Los nuevos avances, como los ensayos ELISA electroquímicos, aumentan la sensibilidad del ELISA para los biomarcadores

de proteínas en concentraciones bajas en los fluidos corporales al amplificar la señal. Son más rentables y fáciles de usar <sup>(12)</sup>.

La detección y el diagnóstico tempranos del cáncer son fundamentales para mejorar los resultados clínicos y la supervivencia de los pacientes. En esta revisión, se discuten las diversas técnicas disponibles para el diagnóstico del cáncer mediante biomarcadores circulantes, así como su aplicabilidad clínica. Se abordan los avances recientes en la identificación y validación de biomarcadores, junto con los desafíos asociados con la estandarización de métodos y la interpretación clínica de los resultados. Además, se exploran las ventajas y limitaciones de estas técnicas en la práctica clínica, destacando su potencial para la detección temprana, la monitorización del tratamiento y la personalización de la atención oncológica <sup>(13)</sup>.

En la actualidad se desarrollan múltiples investigaciones dedicadas a la detección de biomarcadores mediante el uso de diversas técnicas, y se ha creado un enfoque de cooperación con la comunidad científica basada en la difusión para compartir cada descubrimiento, esto se evidencia en listas de biomarcadores que son actualizadas constantemente y que se utilizan actualmente en pacientes con cáncer en el Compendio de la Red Nacional Integral del Cáncer en la Tabla de biomarcadores farmacogenómicos en el etiquetado de medicamentos de la FDA, así como en la Lista de marcadores tumorales del Instituto Nacional del Cáncer <sup>(14)</sup>.

Las técnicas de detección molecular de biomarcadores muestran una evolución prometedora cada una tiene ventajas y desventajas específicas, cuyo análisis brindaría la facultad para escoger el mejor en las circunstancias adecuadas a cada paciente lo que solo magnifica los resultados como ya se ha comprobado en múltiples estudios. Así mismo, el avance y la diferenciación de nuevos marcadores específicos a cada tipo de cáncer solo aumenta exponencialmente la aplicabilidad y los beneficios del uso de estos en la práctica clínica <sup>(15)</sup>.

Contrario a esto, aunque la base teórica es rica y ofrece opciones prometedoras en el diagnóstico de cáncer con las múltiples técnicas para la identificación de biomarcadores, y enfoques que permiten la asociación de estos a diferentes tipos de cáncer, aun no se ha logrado aplicar todos estos conocimientos a la práctica, delimitando el uso de biomarcadores ya que las entidades de regulación internacionales no han aprobado ni regulado el uso de estos. Por lo que en distintas investigaciones se expone la conducta de los oncólogos al evitar estas técnicas a pesar de la demostración de los éxitos y la aplicabilidad de los biomarcadores en múltiples investigaciones <sup>(16)</sup>.

En este contexto, se destaca la importancia de la investigación continua en el desarrollo y la optimización de técnicas de detección de biomarcadores circulantes. Si bien se han logrado avances significativos en la identificación de biomarcadores específicos para diferentes tipos de cáncer, aún persisten desafíos importantes, como la heterogeneidad tumoral y la variabilidad en la expresión de biomarcadores entre pacientes. Además, es



crucial abordar cuestiones relacionadas con la sensibilidad y especificidad de las pruebas, así como la reproducibilidad de los resultados en diferentes grupos de pacientes. Se requiere una colaboración interdisciplinaria entre investigadores, clínicos y la industria para superar estos desafíos y llevar los avances en el campo de los biomarcadores circulantes desde el laboratorio hasta la práctica clínica de manera efectiva y beneficiosa para los pacientes con cáncer <sup>(17)</sup>.

Además, es fundamental considerar el impacto potencial de los biomarcadores circulantes en la atención médica personalizada y la toma de decisiones clínicas. La capacidad de identificar biomarcadores específicos que reflejen la biología tumoral individual de cada paciente permite una adaptación más precisa de los regímenes de tratamiento, lo que puede mejorar la eficacia terapéutica y reducir la toxicidad asociada. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la implementación exitosa de biomarcadores circulantes en la práctica clínica requiere una cuidadosa validación y una comprensión completa de su significado clínico. El desarrollo de guías y algoritmos claros para la interpretación de resultados de biomarcadores ayudará a los clínicos a integrar esta información en la toma de decisiones terapéuticas de manera efectiva, optimizando así los resultados para los pacientes con cáncer <sup>(18)</sup>.

## CONSIDERACIONES FINALES

El estudio de biomarcadores en el diagnóstico del cáncer ha demostrado ser una herramienta prometedora con potencial aplicación clínica. Estos biomarcadores ofrecen la ventaja identificar la presencia de cáncer en etapas tempranas, también, proporcionan información sobre la agresividad del cáncer, el riesgo de recurrencia y la probabilidad de respuesta al tratamiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O'Brien, K., Ried, K., Binjemain, T., & Sali, A. Integrative Approaches to the Treatment of Cancer. *Cancers*. 2022 [citado 2024 Abr 25]; 14(23), 5933. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers14235933>
2. Kondo T. Cancer biomarker development and two-dimensional difference gel electrophoresis (2D-DIGE). *Biochimica et biophysica acta. Proteins and proteomics*, 2019 [citado 2024 Abr 25]; 1867(1), 2–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2018.07.002>
3. Zou, J., & Wang, E. Cancer Biomarker Discovery for Precision Medicine: New Progress. *Current medicinal chemistry*, 2019 [citado 2024 Abr 25]; 26(42), 7655–7671. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/0929867325666180718164712>





4. Hristova VA, Chan DW. Cancer biomarker discovery and translation: proteomics and beyond. *Expert Rev Proteomics*. 2019 [citado 2024 Abr 25]; 16(2):93-103. Disponible en: <https://doi:10.1080/14789450.2019.1559062>
5. Bonifácio V. D. B. Ovarian Cancer Biomarkers: Moving Forward in Early Detection. *Advances in experimental medicine and biology*, 2020 [citado 2024 Abr 25]; 1219, 355–363. Disponible en : [https://doi.org/10.1007/978-3-030-34025-4\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-030-34025-4_18)
6. Luo, G., Jin, K., Deng, S., Cheng, H., Fan, Z., Gong, Y., Qian, Y., Huang, Q., Ni, Q., Liu, C., & Yu, X. Roles of CA19-9 in pancreatic cancer: Biomarker, predictor and promoter. *Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer*, 2021 [citado 2024 Abr 25]; 1875(2), 188409. Disponible en : <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188409>
7. Ogata, S., Masuda, T., Ito, S., & Ohtsuki, S. Targeted proteomics for cancer biomarker verification and validation. *Cancer biomarkers: section A of Disease markers*. 2022 [citado 2024 Abr 25]; 33(4), 427–436. Disponible en: <https://doi.org/10.3233/CBM-210218>
8. National Guideline Alliance (UK). Colorectal cancer. National Institute for Health and Care Excellence; (update): Evidence review B1. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Jan. (NICE Guideline, No. 151.) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559933/2020>.
9. Sarhadi, V. K., & Armengol, G. (). Molecular Biomarkers in Cancer. *Biomolecules*. 2022 [citado 2024 Abr 25]; 12(8). Disponible en: 1021. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biom12081021>
10. Ou F-S, Michiels S, Shyr Y, Adjei AA, Oberg AL. Biomarker discovery and validation: Statistical considerations. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2021 [citado el 22 de marzo de 2024];16(4):537–45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33545385/>
11. Arya S, Estrela P. Recent advances in enhancement strategies for electrochemical ELISA-based immunoassays for cancer biomarker detection. *Sensors (Basel)* [Internet]. 2018 [citado 2024 Abr 25]; 18(7):2010. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8220/18/7/2010>
12. Dang K, Zhang W, Jiang S, Lin X, Qian A. Application of lectin microarrays for biomarker discovery. *ChemistryOpen* [Internet]. 2020 [citado 2024 Abr 25]; 9(3):285–300. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/open.201900326>
13. Kowalczyk T, Ciborowski M, Kisluk J, Kretowski A, Barbas C. Mass spectrometry based proteomics and metabolomics in personalized oncology. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* [Internet]. 2020 [citado 2024 Abr 25]; 1866(5):165690. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165690>



14. Ivanov YD, Malsagova KA, Popov VP, Pleshakova TO, Kozlov AF, Galiullin RA, et al. Nanoribbon-based electronic detection of a glioma-associated circular miRNA. *Biosensors (Basel)* [Internet]. 2021 [citado 2024 Abr 25]; 11(7):237. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-6374/11/7/237>
15. Chu Y, Gao Y, Tang W, Qiang L, Han Y, Gao J, et al. Attomolar-level ultrasensitive and multiplex microRNA detection enabled by a nanomaterial locally assembled microfluidic biochip for cancer diagnosis. *Anal Chem* [Internet]. 2021 [citado 2024 Abr 25]; 93(12):5129–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.analchem.0c04896>
16. Ren X, Foster BM, Ghassemi P, Strobl JS, Kerr BA, Agah M. Entrapment of prostate cancer circulating tumor cells with a sequential size-based microfluidic chip. *Anal Chem* [Internet]. 2018 [citado 2024 Abr 25]; 90(12):7526–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.analchem.8b01134>
17. Chi Z, Wu Y, Chen L, Yang H, Khan MR, Busquets R, et al. CRISPR-Cas14a-integrated strand displacement amplification for rapid and isothermal detection of cholangiocarcinoma associated circulating microRNAs. *Anal Chim Acta* [Internet]. 2022 [citado 2024 Abr 25]; 1205(339763):339763. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aca.2022.339763>
18. Kwong GA, Ghosh S, Gamboa L, Patriotis C, Srivastava S, Bhatia SN. Synthetic biomarkers: a twenty-first century path to early cancer detection. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2021 [citado el 23 de marzo de 2024]; 21(10):655–68. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41568-021-00389-3>

#### **Declaración de conflictos de intereses:**

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

#### **Contribución de los autores:**

APMV, JAMC, DCCHT y VMOV: conceptualización, curación de datos, análisis formal, metodología, recursos, supervisión, validación, verificación, visualización, redacción-borrador original, redacción, revisión y edición.

#### **Financiación:**

No se recibió financiación para el desarrollo del presente artículo.

