

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### Biomarcadores en enfermedades relacionadas con el sistema nervioso

### Biomarkers in diseases related to the nervous system

Lic. Elso Manuel Cruz Cruz\*, Est. Dianelis Bárbara Fernández Rodríguez\*\*, Est. Eliani Angelina Gómez Velázquez\*\*

\*Licenciado en Química. Doctor en Ciencias Químicas. Investigador Agregado. Profesor Asistente. \*\*Estudiantes de primer año de la carrera de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Lic. Elso Manuel Cruz Cruz, correos electrónicos: elso@ltu.sld.cu, elso.cruz@gmail.com.

#### RESUMEN

El estudio de biomarcadores, o marcadores biológicos para el diagnóstico y seguimiento al tratamiento de enfermedades, constituye referente frecuente en la literatura científica biomédica actual. Se realizó una revisión bibliográfica empleando los recursos disponibles en la red Infomed, específicamente Ebsco, The Cochrane Library, PubMed, Hinari y SciELO, a través de los cuales se accedieron a las bases de datos: MEDLINE, Academic Search Premier, MedicLatina y Scopus. Se recopilaron varios artículos científicos, donde se hace referencia al empleo de biomarcadores en el diagnóstico de enfermedades relacionadas con el sistema nervioso. El factor de crecimiento endotelial, la inmunoglobulina G (IgG) y el sistema arginina - óxido nítrico - citrulina, se refieren como indicadores prematuros de la hemorragia subaracnoidea. La disminución del amiloide beta y el aumento de las concentraciones de proteína tau en el líquido cefalorraquídeo, se cuentan entre los biomarcadores más prometedores e informativos que indiquen precozmente el Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas. Estos mismos marcadores se comportan de manera contraria a nivel plasmático. La copeptina es un biomarcador fácilmente medible, que refleja la situación de estrés a la que está sometido el organismo y se propone su uso en el diagnóstico del síndrome de Burnout; además, niveles aumentados de  $\alpha$ -amilasa y cromogranina A (CgA) salivales pueden también ser utilizadas como indicadores de este síndrome. Se logró recoger en este artículo un compendio de ejemplos de marcadores biológicos, utilizados en el diagnóstico de enfermedades relacionadas de alguna forma con el sistema nervioso.

**Palabras clave:** BIOMARCADORES; SISTEMA NERVIOSO; HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA; ENFERMEDAD DE ALZHEIMER; SÍNDROME DE BURNOUT.

**Descriptores:** BIOMARCADORES FARMACOLÓGICOS; SISTEMA NERVIOSO; HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA; ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

#### SUMMARY

The study of biomarkers or biological markers for the diagnosis and follow up of the treatment of diseases is a frequent reference in the contemporaneous biomedical literature. A literature review was performed using available resources in Infomed, specifically Ebsco, The Cochrane Library, PubMed, Hinari and SciELO network through which they agreed to databases: MEDLINE, Academic Search Premier, MedicLatina and Scopus. Information from several scientific articles referring to the use of biomarkers in the diagnosis of diseases related to the nervous system was compiled. The endothelial growth factor, immunoglobulin G (IgG) and the arginine - nitric oxide - citrulline system are referred to as early indicators of subarachnoid hemorrhage. The decrease of the beta amyloid and the increase of the tau protein concentrations in the cerebrospinal fluid are among the most promising and informative biomarkers that early indicate Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. The same markers show opposite behavior at plasmatic level. Copeptin is an easily measurable biomarker that reflects the stress situation to which the human organism is subjected and its use is proposed for the diagnosis of the Burnout syndrome; besides, increase levels of  $\alpha$ -amylase and salivary chromogranin A (CgA) can also be used as indicators of this syndrome. It was possible to manage to collect in this article a summary of examples of biomarkers used in the diagnosis of diseases related in some way to the nervous system.

**Key words:** BIOMARCADORES; NERVOUS SYSTEM; SUBARACHNOID HEMORRHAGE; ALZHEIMER DISEASE; BURNOUT SYNDROME.



**Descriptors:** BIOMARKERS, PHARMACOLOGICAL; NERVOUS SYSTEM; SUBARACHNOID HEMORRHAGE; ALZHEIMER DISEASE.

## INTRODUCCIÓN

Entre las características más sobresalientes de la medicina moderna está el enfoque molecular, tanto en el diagnóstico, como en el tratamiento de enfermedades. (1-3) En este sentido, abundan en la literatura científica los trabajos relacionados con el empleo de biomarcadores o marcadores biológicos. (3)

El término biomarcador se utiliza para medir una interacción entre un sistema biológico y un agente de tipo químico, físico o biológico, evaluando así una respuesta funcional o fisiológica, a nivel celular o molecular, asociada con la probabilidad del desarrollo de una enfermedad. Los biomarcadores pueden diferenciarse en tres tipos: *biomarcadores de exposición*, los que evalúan en un organismo la presencia de sustancias exógenas, metabolitos o el producto de la interacción entre el agente xenobiótico (compuestos naturales o sintéticos del ambiente que el organismo metaboliza y acumula) y una molécula o célula diana; *biomarcadores de efecto*, que evalúan la alteración bioquímica, fisiológica o de comportamiento producida en el organismo y que puede ser asociada con una enfermedad; *biomarcadores de susceptibilidad*, indicador de la capacidad heredada o adquirida de un organismo para responder a la exposición a una sustancia xenobiótica. (3)

La literatura científica es reflejo del avance en esta temática; así, en la última década abundan las publicaciones científicas acerca del empleo de biomarcadores o marcadores biológicos en el diagnóstico y seguimiento al tratamiento de diferentes enfermedades, pero sin dudas, su empleo más impactante se debe al estudio del cáncer en sus primeras etapas. Pueden ser usados para evaluar la presencia de cáncer y la progresión y monitoreo de los tratamientos. Técnicas físico-químicas o inmunoquímicas de alta sensibilidad han sido desarrolladas para la detección de concentraciones de carcinógenos en sangre u orina, tales como: arsénico, cadmio, cromo, níquel, benceno, bifenilos policlorados, tetracloroetileno, estireno. Otros ejemplos de biomarcadores de susceptibilidad es la presencia en muestras biológicas de nitritos, nitratos y agentes nitrosantes, que pueden ser sintetizados de forma endógena en los individuos, por reacciones realizadas por bacterias en diferentes sitios del cuerpo, las cuales están asociadas con el aumento del riesgo de padecer cáncer de estómago, esófago y vejiga. Se han propuesto: la CA-125 (una glucoproteína de alto peso molecular), la apolipoproteína A1, un fragmento truncado de la transtiretina y un fragmento de la cadena pesada H4 del inhibidor de la tripsina alfa, como biomarcadores de la fase temprana de cáncer de ovario, con una

sensibilidad de 83% y una especificidad de 95%. A pesar de estas contribuciones, el diagnóstico temprano es aún limitado, debido a un pobre conocimiento de la etiología del cáncer y la baja sensibilidad y especificidad de muchos de los marcadores diagnósticos en uso. (3-8)

Existen biomarcadores de daño miocárdico, como la creatina cinasa total (CK), la creatina cinasa MB (CK-MB), la mioglobina, la troponina I cardíaca (TnIc) y la troponina T cardíaca (TnTc). El lactato es un biomarcador útil para estratificar el riesgo de pacientes con sepsis severa. En sepsis, el incremento de lactato puede deberse tanto a un deterioro del metabolismo del lactato, como a una excesiva producción. La elevación del lactato es una manifestación de disfunción orgánica por fallas renal y hepática subyacentes. Estudios realizados establecen una asociación entre mortalidad por sepsis y lactato sérico, independiente de falla orgánica e hipotensión refractaria. (9-11)

El listado de ejemplos del uso de biomarcadores es largo, (12-17) solo se han enunciado algunos ejemplos. El alto grado de especialización y la dispersión de las diferentes fuentes bibliográficas donde encontrarlos, hacen laborioso el proceso de mantener actualizados los conocimientos al respecto. En contraste con el desarrollo de la medicina a nivel molecular, la impartición de las ciencias básicas biomédicas en el país, a partir de la creación de la disciplina de Morfofisiología Humana, ha traído modificaciones que no favorecen la necesaria asimilación de estos avances. (18) Estas premisas constituyeron la motivación para realizar la revisión bibliográfica que originó este trabajo, con el objetivo de aglutinar información acerca del empleo de biomarcadores en el diagnóstico de enfermedades relacionadas con el sistema nervioso.

## DESARROLLO

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos originales y revisiones sistemáticas, de los últimos años, en publicaciones académicas, sin limitación de ámbito geográfico y en los idiomas inglés y español. Para ello se emplearon servicios disponibles desde la red Infomed, específicamente Ebsco, The Cochrane Library, PubMed, Hinari y SciELO; a través de los cuales se accedieron a las bases de datos: MEDLINE, Academic Search Premier, MedicLatina y Scopus. Se recopilaron varios artículos científicos, donde se hace referencia al empleo de biomarcadores en el diagnóstico de enfermedades relacionadas con el sistema nervioso.

Los *biomarcadores de efecto* son los más utilizados en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades y tratamientos. A continuación se describen algunos

ejemplos de su uso potencial en el diagnóstico precoz de diferentes enfermedades relacionadas de alguna manera con el sistema nervioso.

### **Hemorragia subaracnoidea**

A pesar de un gran avance en el tratamiento y diagnóstico de la hemorragia subaracnoidea (HSA) el pronóstico sigue siendo muy pobre. El diagnóstico del vasoespasmio cerebral tardío muchas veces se hace cuando los pacientes presentan manifestaciones clínicas. Hasta ahora el Doppler transcraneal es el único método para detectar el vasoespasmio asintomático.

Los cambios asociados al vasoespasmio cerebral tardío han sido descritos ampliamente y se conocen dos fases; vasoconstricción seguido de proliferación de la íntima de los vasos sanguíneos. La vasoconstricción provoca distorsión de las células endoteliales, aumentando la permeabilidad endotelial, aumento de la expresión de las moléculas de adhesión celular, infiltración leucocitaria a la íntima, además de expresión de moléculas de adhesión plaquetaria, entre otros fenómenos. La IgG y el sistema del complemento se han estudiado también en el desarrollo del vasoespasmio, en algunos estudios se han encontrado niveles elevados de esta inmunoglobulina, además de bandas oligoclonales tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo apoyando la teoría del proceso inflamatorio como principal mecanismo en la fisiopatología del desarrollo del vasoespasmio. (19)

El factor de crecimiento endotelial se ha sugerido como precursor de los cambios iniciales del vasoespasmio en la vasculatura general y se ha observado un aumento en los niveles de este factor posterior a daño endotelial. El factor de crecimiento endotelial estimula la proliferación celular, que provoca aumento de la permeabilidad endotelial facilitando la migración de las células del músculo liso además de aumentar los niveles en la expresión de las moléculas de adhesión. (19, 20)

Otra de las áreas de mayor investigación en cuanto a la fisiopatología del VCT, es la disminución de la concentración del óxido nítrico (ON), además de la liberación de radicales libres. El óxido nítrico es producido en las células endoteliales, neuronas y macrófagos en tres distintas formas. Es un potente vasodilatador, además de un inhibidor importante de la activación plaquetaria, proliferación de las células del músculo liso, y apoptosis de las células endoteliales. La unión de la oxihemoglobina al ON es uno de los mecanismos asociados a la disminución de la concentración de esta molécula posterior a la HSA. (19)

La homeostasis vascular es dependiente del balance entre sustancias vasoconstrictoras como la endotelina 1 y sustancias vasodilatadores como el óxido nítrico, el que se une de manera ávida a la hemoglobina disminuyendo su actividad con la consecuente disfunción endotelial, agregación

plaquetaria y alteraciones en el tono vascular. Existen varias razones para enfocar la fisiopatología del vasoespasmio con alteraciones en la producción y regulación del óxido nítrico. Su derivado de las formas constitutivas de la sintasa del óxido nítrico actúa como un potente vasodilatador e inhibidor de la inflamación, de la proliferación celular de músculo liso y de la agregación plaquetaria. Hay evidencias bioquímicas, inmunohistoquímicas y funcionales que demuestran una alteración en señalización de la óxido nítrico sintasa después de una hemorragia subaracnoidea, en estudios experimentales en animales, y una alteración de los niveles de NO en líquido cerebroespinal en humanos. La sobre expresión en animales ha mostrado tener un efecto vaso protector. (19, 20)

Hasta la fecha no existe ningún marcador bioquímico de severidad para los pacientes con hemorragia subaracnoidea. Partiendo de la base que este es un fenómeno de disfunción endotelial como se ha venido presuponiendo en recientes publicaciones, la medición de la actividad del óxido nítrico sintasa endotelial mediante los metabolitos como son la L-arginina y la citrulina conduce hacia una nueva forma de determinar la posibilidad de establecer con mayor claridad el pronóstico de un paciente con hemorragia subaracnoidea aneurismática. Se puede encontrar claramente que niveles superiores de 100 mmol/dl de arginina en sangre periférica presuponen un factor de mal pronóstico que se traduce en una posibilidad de hasta 10 veces más que en sujetos con niveles menores de 100 mmol/dL de L-arginina. Pero no sólo permite establecer un pronóstico sino también entender que el fenómeno mediante el cual los pacientes presentan deterioro neurológico relacionado con la hemorragia subaracnoidea está relacionado con la disfunción endotelial que presentan. Existe un claro incremento de L-arginina en pacientes con deterioro neurológico severo y una concentración de citrulina constantemente baja en todos los pacientes, es de suponer que hay una disfunción de la enzima óxido nítrico sintasa, siendo esta la que se encarga de convertir la arginina en óxido nítrico y citrulina. En estudios previos se ha demostrado a nivel cardiaco específicamente en enfermedad cardiaca isquémica, que la concentración elevada de L-arginina es un factor de mal pronóstico. En este caso se puede concluir que a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), específicamente en hemorragia subaracnoidea, se comporta de forma similar. (19, 20)

### **Alzheimer y otras enfermedades degenerativas**

En la actualidad se están realizando progresos en el desarrollo de biomarcadores aplicables a la formulación de fármacos para la Enfermedad de Alzheimer (EA), especialmente para aquellos que caracterizan el progreso de la enfermedad. (21-27)

Los biomarcadores aplicados a demencias pueden dividirse en bioquímicos, cuando se basan en la

determinación de la concentración de ciertas moléculas en líquido céfalo-raquídeo (LCR) o en fluidos periféricos; y por neuroimagen, bien estructural o funcional. De acuerdo con el documento consenso para la búsqueda de biomarcadores en la EA, el biomarcador ideal debería: detectar una característica fundamental de la neuropatología de la enfermedad, haber sido validado en casos confirmados mediante estudio neuropatológico, tener una sensibilidad y especificidad superior al 80% para distinguir respecto a otras demencias y ser fiable, reproducible, no invasivo, fácil de realizar y accesible económicamente. Algunos de estos biomarcadores ya han comenzado a incluirse en los criterios diagnósticos más recientes de la EA. (21-23)

**Biomarcadores bioquímicos.** Recientemente se han desarrollado métodos bioquímicos para la identificación de múltiples biomarcadores a partir de la determinación simultánea de un amplio repertorio de moléculas seleccionadas previamente. Así se llega a la obtención de "paneles" de biomarcadores constituidos por un conjunto de moléculas, cuya determinación aporta datos de sensibilidad y especificidad más elevados que los de cualquier otra molécula determinada de forma aislada, por lo que este tipo de abordajes parece definirse como la estrategia más prometedora a medio plazo. (21, 22) Actualmente se realizan avances para intentar desarrollar biomarcadores sanguíneos. (24, 25)

Los biomarcadores con estudios más concluyentes, clasificados en función del fluido biológico en el que se determinan son:

#### **En líquido ceforraquídeo (LCR)**

El amiloide beta y la proteína tau se cuentan entre los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer más prometedores e informativos. La mayoría de los pacientes con un deterioro cognitivo leve que más tarde se convierte en Alzheimer presentan una disminución del amiloide beta y un aumento de la proteína tau en el LCR. Estudios recientes indican que una combinación de cambios en estos biomarcadores podría predecir si una persona con un deterioro cognitivo leve llegará a presentar Alzheimer, y posiblemente anuncie el inicio de la enfermedad antes de que existan síntomas clínicos. El amiloide cerebral puede detectarse mediante marcadores de amiloide como el compuesto B de Pittsburgh (PiB), un marcador específico que mide el amiloide beta. (21, 22)

Las investigaciones sugieren que es muy probable que los pacientes con un deterioro cognitivo leve que tienen un resultado positivo en las exploraciones de PiB desarrollen la enfermedad de Alzheimer; pero no es así en pacientes cuyos resultados son negativos, lo cual indica que el PiB identifica, en los estadios iniciales de la enfermedad de Alzheimer, a los pacientes con un deterioro cognitivo leve que aún no reúnen los criterios para la demencia.

En la demencia frontotemporal (DFT) parece que los niveles de proteína tau podrían estar disminuidos. La determinación conjunta (en panel) de estas moléculas en LCR distingue EA frente a controles sanos con valores de sensibilidad y especificidad superiores al 90%, si bien frente a otros procesos neurodegenerativos estos parámetros son más débiles. Aún más, las concentraciones de proteína tau total, proteína tau fosforilada y beta-amiloide 42 parecen estar ya alteradas en los pacientes que posteriormente evolucionarán a EA, por lo que se trata de una excelente herramienta diagnóstica para poder identificar los sujetos con mayor riesgo de evolución a EA. (21)

Los neurofilamentos (NF) son proteínas constituyentes del citoesqueleto de las neuronas. Su medición en el LCR resulta útil para diferenciar entre demencia frontotemporal (DFT) –donde los niveles se encuentran elevados– y EA de inicio precoz. Además la determinación conjunta con los biomarcadores previamente comentados (beta-amiloide y tau-fosforilada) aumenta la precisión de los mismos.

#### **En plasma**

Al contrario de lo que ocurre en el LCR de pacientes con EA, los niveles plasmáticos de beta-amiloide en sus formas 40 y 42 parecen estar elevados en fases muy iniciales de la enfermedad, e incluso en los familiares asintomáticos de pacientes con EA de inicio tardío, aunque podrían declinar con posterioridad lo que dificulta su uso como biomarcador diagnóstico.

La neurosina, una serin-proteasa expresada fundamentalmente en el cerebro con capacidad amiloidogénica, aumenta fisiológicamente en los individuos conforme avanzan en edad. En los sujetos que desarrollan EA la concentración cerebral y líquoral de neurosina es inferior a la presente en controles. Recientemente se ha demostrado que la concentración de neurosina también decae en la sangre de pacientes con EA, difiriendo significativamente de los controles y de los pacientes con demencia vascular y pseudodemencia depresiva –donde se encuentra elevada. Aún más interesante, se ha demostrado que en pacientes con deterioro cognitivo leve la determinación de la concentración plasmática de neurosina puede ayudar a predecir la evolución del paciente: hacia EA (en caso de estar disminuida) o hacia demencia vascular (en caso de encontrarse elevada). (21, 24, 25)

#### **En orina**

De las moléculas estudiadas hasta el momento, muchas de ellas en relación con el estrés oxidativo, la avalada por más estudios, si bien los resultados no son del todo concluyentes, es la proteína denominada proteína fibrilar neuronal (NTP: neural thread protein), que se sobre expresa desde estadios iniciales en el cerebro de los pacientes con EA, pudiendo encontrarse elevada tanto en el LCR como en la orina de estos pacientes. (21)

## **Biomarcadores por neuroimagen**

**Espectro de aminoácidos y metabolitos.** La espectroscopia de resonancia magnética de protón permite obtener un espectro de ciertos aminoácidos y metabolitos en una localización cerebral puntual sobre la que se centra la observación. Se ha encontrado un descenso del N-acetilaspártato y una elevación del mioinositol en todos los lóbulos cerebrales desde los estadios iniciales de la EA. Así, la realización conjunta de espectroscopia junto a los estudios morfológicos mejora el rendimiento diagnóstico de la RM. En un estudio español con 53 pacientes con DCL tipo amnésico a quienes se les evaluó mediante espectroscopia centrada en tres áreas corticales (hipocampo izquierdo, parietal derecho y occipital izquierdo) y mediante evaluaciones neuropsicológicas periódicas con la finalidad de detectar la conversión a EA; los parámetros de espectroscopia, especialmente sobre la corteza occipital, mostraron valores predictivos muy elevados. (26)

**Densidad regional de proteínas de depósito.** Actualmente existen varios marcadores que pueden detectar mediante PET los depósitos patógenos de algunas enfermedades neurodegenerativas. El fluoroetilmetilamino-2-afetililidenomalononi-trilo (FDDNP), es una molécula que se une a las placas y a las fibrillas in vitro. El FDDNP-PET ofrece un alto rendimiento diagnóstico para confirmar o descartar EA. (21, 26)

**Densidad de neurotransmisores, receptores y proteínas transportadoras de neurotransmisores.** De los biomarcadores por imagen que más se ha introducido en la práctica clínica habitual se encuentra el 123I-FD-CIT-SPECT (DatSCAN SPECT). El 123I-Ioflupano pertenece a una serie de compuestos derivados de la cocaína que se une a los transportadores de dopamina, lo que permite la obtención de imágenes por tomografía de emisión de fotón único (SPECT) de la densidad de transportadores de dopamina en el cuerpo estriado poco después de su inyección intravenosa. DatSCAN está indicado para detectar la pérdida de terminaciones nerviosas dopaminérgicas funcionales en el cuerpo estriado de pacientes con síndromes parkinsonianos clínicamente dudosos, para ayudar a diferenciar el temblor esencial de los síndromes Parkinsonianos relacionados (enfermedad de Parkinson idiopática, demencia por cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica y parálisis supranuclear progresiva). (21, 26)

**Perfusión regional y vasoreactividad cerebral.** La vasoreactividad cerebral (VRC) es la capacidad de las arteriolas cerebrales para dilatarse o contraerse ante determinados estímulos y es indicativa de la reserva hemodinámica del sistema vascular cerebral, que puede verse alterada en algunas demencias, como la demencia vascular y la EA por su afectación vascular. De las múltiples pruebas complementarias utilizadas en su estudio, el Doppler transcraneal

(DTC) puede considerarse hoy la técnica de elección, ya que goza de indudables ventajas en cuanto a coste, rapidez e inocuidad. En un estudio realizado con pacientes con EA el mayor deterioro cognitivo se correlacionaba con una menor VRC. Otros estudios han mostrado la utilidad del DTC en el diagnóstico diferencial entre la demencia tipo Alzheimer y la vascular, al observarse un aumento del índice de pulsatilidad en la segunda. Se ha demostrado que tanto los pacientes con antecedente de hemorragia amiloidea como los pacientes con EA leve comparten una alteración similar en la VRC, por lo que presumiblemente la causa común de la menor reserva hemodinámica sea el depósito de proteína amiloide en la pared arteriolar. (21)

## **Síndrome de Burnout**

La definición estándar de Síndrome de Burnout, lo considera un síndrome constituido por las dimensiones: agotamiento emocional (incluye sentimientos de falta de adecuación de los propios recursos emocionales), despersonalización (engloba actitudes y sentimientos negativos hacia las personas con las que se trabaja), y falta de realización personal (se refiere a una percepción disminuida de la competencia de uno mismo). El Burnout todavía no posee una entidad nosológica propia en las clasificaciones psiquiátricas actuales. Recientemente, se ha desarrollado una definición que permite caracterizar el síndrome a través de subtipos clínicos, lo cual facilita un abordaje terapéutico más específico del trastorno. (28)

La tendencia actual en la investigación del Burnout se orienta hacia el estudio de los biomarcadores, como indicadores objetivos y fiables del desarrollo del síndrome. En los últimos años, se está investigando la posibilidad de utilizar marcadores biológicos que permitan la detección precoz y la evaluación del Burnout, complementando así las medidas psicológicas con las biológicas, en un intento de conseguir un abordaje más amplio y satisfactorio. (28, 29)

## **Biomarcadores cardiovasculares**

**Tensión arterial.** Se ha observado que la tensión arterial (TA) se encuentra elevada durante la jornada laboral en diversas profesiones, con asociaciones positivas con la presión laboral. Por otro lado, los trabajadores con Burnout presentan una TA sistólica apreciablemente más baja que quienes no padecen el síndrome, aunque no existen diferencias en TA diastólica. Esto tal vez podría explicar un mayor riesgo de diabetes en el Burnout, aunque este tipo de estudios ha empleado medidas casuales de TA, pese a que el estrés está más ligado a medidas ambulatorias. Es por ello que la investigación futura debe reevaluar la asociación entre el Burnout y TA usando este tipo de medidas. (28, 30)

**Frecuencia cardíaca.** Durante la jornada laboral hay una mayor percepción de estrés, un estado de

ánimo más negativo y mayor frecuencia cardíaca (FC), que cuando no se trabaja. En la misma línea, se ha encontrado que los trabajadores con Burnout presentan mayor FC que los sujetos control, lo cual coincide con la idea de la existencia de asociaciones significativas entre estrés laboral crónico, jornada laboral y elevada FC. (28, 30)

**Variabilidad de la frecuencia cardíaca.** La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) es una medida no invasiva de la influencia autonómica sobre la frecuencia cardíaca, que se ha utilizado con éxito para estimar la modulación del tono autonómico. La VFC se ha convertido en una herramienta importante de evaluación de riesgo: una VFC reducida se asocia con un peor pronóstico para una amplia gama de condiciones clínicas, mientras que, por el contrario, robustos cambios periódicos en el intervalo R-R son a menudo una característica asociada a la salud. En general, se observa una menor variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) en participantes con estrés laboral, comparado con participantes de grupos control. En particular, los estudios parecen confirmar que el Burnout se asocia a una menor VFC, comparado con participantes sanos. (28, 30)

#### **Biomarcadores relacionados con el sueño**

Varios estudios demuestran que el Burnout se ve asociado a trastornos del sueño, y específicamente, a una peor calidad del sueño. Por ejemplo, el agotamiento emocional se relaciona con más despertares nocturnos, mayor latencia y menos horas de sueño. De igual modo, el cinismo lleva consigo menos horas de sueño y una peor calidad de este. Por contra, el sentido de eficacia profesional se relaciona favorablemente con el sueño. Por otra parte, la fragmentación del sueño se asocia a indicadores metabólicos y cardiovasculares relacionados con el estrés, como el cortisol al despertar, la TA sistólica y diastólica, la FC, el colesterol total, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y baja densidad (LDL) y la ratio colesterol-LDL/HDL. Por último, existe correlación entre los niveles de ciertos biomarcadores, como la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), con los síntomas del Burnout y con alteraciones cualitativas y cuantitativas del sueño. (28, 30)

#### **Biomarcadores relacionados con los ejes hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS) y simpático-médulo-suprarrenal (SMS)**

**$\alpha$ -amilasa y cromogranina A (CgA) salivales.** Se sabe que la inmunoreactividad de la CgA salival se ve aumentada en varones que realizan una exposición oral en público, así como en mujeres estudiantes que realizan procesamiento de textos. También se ha observado que el nivel de estrés antes de los exámenes en estudiantes universitarios,

no se ve relacionado con los niveles de CgA salival. Igualmente, en participantes expuestos a tareas aritméticas con altos niveles de ansiedad, no se vieron elevados los niveles de CgA, pero sí los de  $\alpha$ -amilasa salival. Por último, durante la realización de una prueba de estrés social mediante una tarea aritmética y un discurso libre ante público, se encontró que los niveles de  $\alpha$ -amilasa se incrementaron significativamente. Parece ser que la  $\alpha$ -amilasa salival podría ser un parámetro útil para la medida del estrés psicosocial, pero está por ver si de igual modo podría serlo para evaluar el estrés laboral crónico. (29)

**Copeptina.** Hay una gran variedad de biomarcadores en respuesta a las situaciones de estrés, entre los que destacan la arginina-vasopresina, la hormona liberadora de corticotropina, el cortisol, la noradrenalina, la orexina, la dopamina y la serotonina.

La hormona antidiurética, también conocida como arginina-vasopresina, es una de las principales hormonas liberadas durante situaciones de estrés por el eje hipotálamo-hipofisario. La copeptina es un péptido de aminoácidos localizado en la parte C-terminal de la pro-arginina-vasopresina que se libera junto con arginina-vasopresina durante el procesamiento del péptido precursor (Figura 1). La copeptina y la arginina-vasopresina son secretadas a partir de la neurohipófisis en respuesta a estímulos hemodinámicos y a las alteraciones de la osmolaridad.

La copeptina es un biomarcador fácilmente medible que refleja la situación de estrés a la que está sometido el organismo. Las concentraciones de copeptina en pacientes sanos son de 1 a 12 pmol/L. Los hombres tienen valores ligeramente más altos que las mujeres, pero la diferencia solo es de 1 pmol/L. (29)

#### **CONCLUSIONES**

Existen diversos estudios sobre biomarcadores de diferentes afecciones relacionadas con el sistema nervioso, muchos de los cuales aún se encuentran en investigación. El factor de crecimiento endotelial, la inmunoglobulina G (IgG) y el sistema arginina - óxido nítrico - citrulina, se refieren como indicadores prematuros de la hemorragia subaracnoidea. La disminución del amiloide beta y el aumento de las concentraciones de proteína tau en el líquido cefalorraquídeo, se cuentan entre los biomarcadores más prometedores e informativos que indiquen precozmente el Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas. La copeptina es un biomarcador que refleja la situación de estrés a la que está sometido el organismo y se propone su uso en el diagnóstico del síndrome de Burnout; además, niveles aumentados de  $\alpha$ -amilasa y cromogranina A (CgA) salivales pueden también ser utilizadas como indicadores de este síndrome. Es de esperar que

progresivamente estos marcadores biológicos se vayan incorporando al quehacer rutinario de la práctica clínica.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Pando-Robles RV, Lanz-Mendoza H. La importancia de la proteómica en la salud pública. *Salud Publica Mex* [revista en Internet]. 2009 [citado 17 de diciembre 2014]; 51(supl 3): S386-S394. Disponible en: [MedicLatina](#).
2. Hernández FJ, Botero Hincapié JA. Aptámeros: agentes diagnósticos y terapéuticos. *Iatreia* [revista en Internet]. 2012 Abr-Jun [citado 17 de diciembre 2014]; 25(2): 159-168. Disponible en: [MedicLatina](#).
3. Arango S. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. (Spanish). *Revista Facultad Nacional de Salud Pública* [revista en Internet]. 2012 Ene [citado 17 de diciembre 2014]; 30(1): 75-82. Disponible en: [MedicLatina](#).
4. Gómez J, de Castro J, Concha Á, Felipe E, Isla D, Garrido P, et al. Recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el carcinoma de pulmón no microcítico avanzado. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. (Spanish). *Revista Española de Patología* [revista en Internet]. 2012 Ene [citado 17 de diciembre 2014]; 45(1): 14-28. Disponible en: [MedicLatina](#).
5. Navarro S, Pérez-Segura P, Ramón y Cajal S, Salazar R, García-Foncillas J, García-Alfonso P, et al. Recomendación para la determinación de biomarcadores en el carcinoma colorrectal. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. (Spanish). *Revista Española de Patología* [revista en Internet]. 2012 Jul [citado 17 de diciembre 2014]; 45(3): 130-144. Disponible en: [MedicLatina](#).
6. Frontela Noda M. MicroRNAs en el cáncer: de la investigación a la práctica clínica. (Spanish). *Revista Cubana de Medicina* [revista en Internet]. 2012 Oct [citado 17 de diciembre 2014]; 51(4): 325-335. Disponible en: [MedicLatina](#).
7. Barrios L, Benedetti I, Contreras E. p16INK4a como predictor de evolución clínica en pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (NIC-I): serie de casos. (Spanish). *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología* [revista en Internet]. 2012 Abr [citado 17 de diciembre 2014]; 77(2): 106-110. Disponible en: [MedicLatina](#).
8. Menéndez-Sánchez P, Villarejo-Campos P, Padilla-Valverde D, Menéndez-Rubio JM, Rodríguez-Montes JA. Marcadores tumorales en el cáncer colorrectal. *Cir Cir* [revista en Internet]. 2013 Mar-Abr [citado 17 de diciembre 2014]; 81(2): 169-175. Disponible en: [MedicLatina](#).
9. Flores-Solís L, Hernández-Domínguez J, Otero-González A, González-Juanatey J. Troponina I cardíaca y creatina cinasa MB en pacientes con insuficiencia renal crónica. (Spanish). *Nefrología* [revista en Internet]. 2012 Dec [citado 17 de diciembre 2014]; 32(6): 809-818. Disponible en: [MedicLatina](#).
10. Hernández Arriaga N, Vargas D, Castellanos De La Cruz L, Lozano Nuevo J, Huerta Ramírez S, López A, et al. Comparación entre escalas y biomarcadores como predictores en sepsis y choque séptico. (Spanish). *Medicina Interna de Mexico* [revista en Internet]. 2012 May [citado 17 de diciembre 2014]; 28(3): 234-239. Disponible en: [MedicLatina](#).
11. Pontón J. Utilidad de los marcadores biológicos en el diagnóstico de la candidiasis invasora. (Spanish). *Revista Iberoamericana de Micología* [revista en Internet]. 2009 Mar [citado 17 de diciembre 2014]; 26(1): 8-14. Disponible en: [MedicLatina](#).
12. Feijóo M, Túnez I, Ruiz A, Tasset I, Muñoz E, Collantes E. Biomarcadores de estrés oxidativo como indicadores de actividad en la enfermedad articular inflamatoria crónica. (Spanish). *Reumatología Clínica* [revista en Internet]. 2010 Mar [citado 17 de diciembre 2014]; 6(2): 91-94. Disponible en: [MedicLatina](#).
13. Jiménez Cotes E, Martínez Sánchez L, Vargas Grisales N, Agudelo Vélez C, Ortiz Trujillo I. Preeclampsia: la evolución diagnóstica desde la genómica y la proteómica. (Spanish). *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología* [revista en Internet]. 2013 Mar [citado 17 de diciembre 2014]; 78(2): 148-153. Disponible en: [MedicLatina](#).
14. Godoy Morales HS, Ulloa-Aguirre A, Falcón Martínez JC, Marsai Martínez EE, Rivas López R, Cedillo García-Lascurain L. Hormona antimulleriana como marcador de respuesta ovárica en fertilización in vitro. *Ginecol Obstet Mex* [revista en Internet]. 2012 [citado 17 de diciembre 2014]; 80(1): 1-7. Disponible en: [MedicLatina](#).
15. Carrillo-Esper R, Castillo-Albarrán F, Pérez-Jáuregui J. Lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos, un nuevo marcador de lesión renal aguda en el enfermo grave. (Spanish). *Cirugía y*

- Cirujanos [revista en Internet]. 2011 Nov [citado 17 de diciembre 2014]; 79(6): 577-581. Disponible en: [MedicLatina](#).
16. Segarra-Medrano A, Carnicer-Cáceres C, Antonia Arbós-Via M, Teresa Quiles-Pérez M, Agraz-Pamplona I, Ostos-Roldán E. Biomarcadores en el síndrome nefrótico: algunos pasos más en el largo camino. (Spanish). *Nefrología* [revista en Internet]. 2012 Oct [citado 17 de diciembre 2014]; 32(5): 558-572. Disponible en: [MedicLatina](#).
  17. Hernández N. Biomarcadores en psoriasis. (Spanish). *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica* [revista en Internet]. 2009 Dec [citado 17 de diciembre 2014]; 17S10-S14. Disponible en: [MedicLatina](#).
  18. Cruz Cruz EM. Biomarcadores moleculares en la medicina moderna. *Rev. Elec. Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [revista en Internet]. 2014 Jun [citado 17 de diciembre 2014]; 39(6). Disponible en: <http://www.ltu.sld.cu/revista/index.php/revista/article/view/54>.
  19. Coll J, Neri I, Novarro N, Gómez Amador J, Ríos C. Determinación de arginina y citrulina en sangre periférica como marcador pronóstico en pacientes con hemorragia subaracnoidea. (Spanish). *Archivos de Neurociencias* [revista en Internet]. 2008 Abr [citado 17 de diciembre 2014]; 1325-1328. Disponible en: [MedicLatina](#).
  20. Zanier E, Zoerle T, Fiorini M, Longhi L, Cracco L, Stocchetti N, et al. Heart-fatty acid-binding and tau proteins relate to brain injury severity and long-term outcome in subarachnoid haemorrhage patients. *BJA: The British Journal Of Anaesthesia* [revista en Internet]. 2013 Sep [citado 17 de diciembre 2014]; 111(3): 424-432. Disponible en: [Academic Search Premier](#).
  21. Martínez-Rivera M, Menéndez-González M, Calatayud M, Pérez-Piñera P. Biomarcadores para la Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas. (Spanish). *Archivos de Medicina* [revista en Internet]. 2008 May [citado 17 de diciembre 2014]; 4(3): 1-6. Disponible en: [MedicLatina](#).
  22. Henry M, Passmore A, Todd S, McGuinness B, Craig D, Johnston J. The development of effective biomarkers for Alzheimer's disease: a review. *International Journal Of Geriatric Psychiatry* [revista en Internet]. 2013 Abr [citado 17 de diciembre 2014]; 28(4): 331-340. Disponible en: [Academic Search Premier](#).
  23. Ranzola R, Cuesta J, González González O. Marcadores biológicos. Apuntes recientes en relación con la enfermedad de Alzheimer. (Spanish). *Medicentro Electrónica* [revista en Internet]. 2010 Jun [citado 17 de diciembre 2014]; 14(2): 59-67. Disponible en: [MedicLatina](#).
  24. Herkert M. Blood biomarkers as diagnostic tools for Alzheimer's disease. *MLO: Medical Laboratory Observer* [revista en Internet]. 2013 Jul [citado 17 de diciembre 2014]; 45(7): 54-59. Disponible en: [Academic Search Premier](#).
  25. Tao W, Shifu X, Yuanyuan L, Zhiguang L, Ning S, Yiru F, et al. The efficacy of plasma biomarkers in early diagnosis of Alzheimer's disease. *International Journal Of Geriatric Psychiatry* [revista en Internet]. 2013 Dic [citado 17 de diciembre 2014]; 28(12): 713-719. Disponible en: [Academic Search Premier](#).
  26. Modrego PJ, Fayed N, Pina MA. Conversion from mild cognitive impairment to probable Alzheimer's disease predicted by brain magnetic resonance spectroscopy. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(4): 667-75.
  27. Benítez-King G, Valdés-Tovar M, Maya-Ampudia V, Jiménez-Rubio G, Domínguez-Alonso A, Berlanga C, et al. La melatonina como un factor promotor de la diferenciación neuronal: implicaciones en el tratamiento de las demencias. (Spanish). *Salud Mental* [revista en Internet]. 2013 May [citado 17 de diciembre 2014]; 36(3): 193-199. Disponible en: [MedicLatina](#).
  28. Gómez-Alcaina B, Montero-Marín j, Demarzo M, Pereira J, García-Campayo J. Utilidad de los marcadores biológicos en la detección precoz y prevención del síndrome de Burnout. (Spanish). *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica* [revista en Internet]. 2013 Dic [citado 17 de diciembre 2014]; 18(3): 245-253. Disponible en: [MedicLatina](#).
  29. Carrillo-Esper R, de la Torre-León T. Copeptina. Un novedoso e interesante biomarcador pronóstico. (Spanish). *Medicina Interna de Mexico* [revista en Internet]. 2013 Jul [citado 17 de diciembre 2014]; 29(4): 380-387. Disponible en: [MedicLatina](#).
  30. Slopen N, Goodman E, Koenen KC, Kubzansky LD. Socioeconomic and other social stressors and biomarkers of cardiometabolic risk in youth: A systematic review of less studied risk factors. *PLoS ONE* [revista en Internet]. 2013 May [citado 17 de diciembre 2014]; 8(7): e64418. Disponible en: [MEDLINE Complete](#).

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.