

## **Biomarcadores de estado cognitivo en personas mayores. Revisión bibliográfica**

### ***Biomarkers of cognitive status in older people. Literature review.***

**Autores:** Carlos Javier López Guijo (1) Antonio Jurado Villarreal (2) Alberto Guisado Lozano (3).

**Dirección de contacto:** antoniojurado94@hotmail.com

**Fecha recepción:** 28/07/2016

**Aceptado para su publicación:** 21/01/2017

**Fecha de la versión definitiva:** 21/01/2017

#### **Resumen**

**Introducción:** Enfermería realiza el seguimiento y atención a numerosos problemas crónicos. Uno de ellos es el deterioro cognitivo. Los biomarcadores como una herramienta con múltiples posibilidades para ello. El estudio pretende sintetizar estos biomarcadores y relacionarlos con la práctica enfermera. **Metodología:** Se ha realizado una revisión bibliográfica en la que se pone en relación el estudio de biomarcadores y su asociación con el estado cognitivo en personas mayores. La estrategia de búsqueda fue: 1) biomarkers [Majr]; y 2) cognition [MesH] unidos mediante el operador booleano "and". Posteriormente se le añadió limitador para mayores de 65 años. La base de datos principal fue Medline. **Resultados:** Los artículos revisados recogen un total de 26 biomarcadores de estado cognitivo, siendo los biomarcadores de inflamación y de enzima convertidora de angiotensina, los más usados. La bibliografía identifica biomarcadores específicos para Alzheimer, Parkinson y otras demencias. Estos biomarcadores pueden ser estudiados en sangre, líquido cefalorraquídeo, orina, y saliva. Existe la tendencia a utilizar las técnicas menos invasivas (orina y saliva). Respecto a su utilidad en la práctica enfermera, aún existen pocas referencias al respecto, no obstante, algunos estudios ya señalan su potencialidad. Su relación con escalas de valoración ha sido estudiada por numerosos artículos, siendo la más usada el Mini-Mental. Por último, se recomienda su uso tanto para el diagnóstico precoz y screening como para el tratamiento. No obstante, los biomarcadores propuestos en la bibliografía, se encuentran todavía en investigación y no están recomendados, de modo general, con propósitos diagnósticos en la práctica clínica. **Conclusiones:** Los biomarcadores son un método de futuro, objetivo, específico y que puede ser obtenido mediante técnicas sencillas. Predicen la aparición de enfermedad, así como desarrollo. Hay pocos estudios por parte de enfermería, por lo que se debe fomentar su investigación.

#### **Palabras clave**

Biomarcadores; Cognición; Anciano; Demencia; Enfermería.

#### **Abstract**

**Introduction:** Nursing carries out the monitoring and attention to numerous chronic problems. One is cognitive impairment. Biomarkers as a tool with multiple possibilities for it. The study aims to synthesize these biomarkers and relate them to nurse practice. **Methodology:** A literature review has been carried out in which the study of biomarkers and its association with cognitive status in elderly people is related. The search strategy was: 1) biomarkers [Majr]; And 2) cognition [MesH] bound by the boolean operator "and". Subsequently added limiter for over 65 years. The main database was Medline. **Results:** The reviewed articles collected a total of 26 biomarkers of cognitive status, being the biomarkers of inflammation and angiotensin converting enzyme, the most used. The literature identifies specific biomarkers for Alzheimer's, Parkinson's and other dementias. These biomarkers can be studied in cerebrospinal fluid, blood, urine, and saliva. There is a tendency to use less invasive techniques (urine and saliva). Regarding its usefulness in nurse practice, there are still few references to this, however, some studies already indicate their potential. Its relation with valuation scales has been studied by numerous articles, being the most used Mini-Mental. Finally, its use is recommended for both early diagnosis and screening as well as for treatment. However, the biomarkers proposed in the literature are still under investigation and are not generally recommended for diagnostic purposes in clinical practice. **Conclusions:** Biomarkers are a method for the future, objective, specific and it can be obtained through simple techniques. They predict the onset of disease and development. There are few studies by nursing, so that should encourage such research.

#### **Key words**

Biomarkers; Cognition; Aged; Dementia; Nursing.

#### **Categoría profesional y lugar de trabajo**

(1) Graduado en Enfermería. Facultad de Medicina y Enfermería. Universidad de Córdoba; (2) Graduado en Enfermería. Facultad de Medicina y Enfermería. Universidad de Córdoba; (3) Graduado en Enfermería. Facultad de Medicina y Enfermería. Universidad de Córdoba.

## INTRODUCCIÓN

En el año 2001, el National Institute of Health (NIH), estableció la **definición de biomarcador** como "una característica objetivamente medida y evaluada como indicador de procesos normales o patológicos (en fase pre-clínica/clínica), o una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica" (1); y señalaba que "los biomarcadores pueden ser una sustancia bioquímica a partir de una muestra biológica, un registro o una prueba de imagen"(1).

Strimbu K diferencia los biomarcadores según su composición, en (2):1) Células específicas / moléculas; 2) Genes (p53); 3) Enzimas (ACE); 4) Hormonas.

Además, según el National Institutes of Health (NIH), se pueden clasificar dependiendo de su papel en la fisiopatología del trastorno subyacente, en: (1): 1) Marcadores neurohormonales; 2) Marcadores inflamatorios; 3) Marcadores de estrés oxidativo; 4) Marcadores del remodelado de la matriz intersticial; 5) Marcadores de daño miocitario; y 6) Nuevos marcadores.

En general, tienen gran utilidad en la **evaluación de estados de enfermedad**, tanto en la identificación de riesgo de enfermedad como en la detección precoz, el diagnóstico diferencial o la evaluación del progreso de la enfermedad (3,4)

También se ha descrito su procedencia para **evaluar posibles estrategias de tratamiento**, tanto para predecir la respuesta a intervenciones farmacológicas, como para evaluar la estrategia más efectiva de tratamiento, así como para personalizar estrategias de tratamiento o descubrir nuevas drogas (4-6).

Respecto a las **características del biomarcador ideal (4)**, se han descrito:

- Consenso internacional sobre todos los aspectos de la enfermedad: definición, clasificación, subtipos, actividad y progresión
- Seguro, fácil, no invasivo, métodos para la colección de muestras biológicas/ técnicas de imagen.
- Coste eficiente para seguimiento.
- Modificable con el tratamiento.
- Validación consistente.

–Consistente a través de género y grupo étnico.

–Investigación básica y clínica para identificar biomarcadores potenciales.

- Una plataforma tecnológica para utilizar rápidamente los biomarcadores
- Una estrategia de marketing para la comercialización

El **estudio de estos biomarcadores** se realiza mediante extracción sanguínea o de líquido cefalorraquídeo, aunque existen casos en los que resulta aún más sencillo, mediante técnicas no invasivas (muestras de orina o saliva) (4). Al ser pruebas relativamente sencillas y rápidas, permiten abarcar a un gran número de población con un coste/beneficio asumible, lo que las convierte en la mejor elección para el diagnóstico y seguimiento de numerosas patologías.

En el caso de la **Enfermería**, constituyen una oportunidad para el seguimiento de los **procesos crónicos** (como los relacionados con el deterioro cognitivo) que requieren una continua evaluación del proceso de enfermedad de la enfermedad.

Actualmente, esta evaluación suele ser realizada por las enfermeras mediante el uso de escalas que, aun siendo válidas y fiables, no dejan de presentar problemas para su administración (pe. en personas con comunicación verbal afectada); Además son criticadas por su subjetividad (7). En estos casos, los biomarcadores pueden ser una alternativa efectiva a estas herramientas.

Por último, señalar que existen **biomarcadores específicos** para estados y enfermedades concretas. Entre ellos, biomarcadores potenciales en deterioro cognitivo, que serán el objeto de esta revisión.

La atención a este grupo poblacional se justifica, por un lado, en sus **enormes dimensiones** y, por otro lado, en las **dificultades existentes para el diagnóstico** de este tipo de patologías que, además, no tienen cura, siendo actualmente tratadas de forma paliativa.

Las cifras de personas afectadas en España, por algún tipo de demencia ascienden a 500.000 y 750.000, más demencias preseniles, de las que no se tiene un recuento. Pero, además, se estima que 10-15 de cada 1.000, la desarrollarán en años próximos (8).

La traducción de estas cifras a costes para el sistema sanitario supone entre 12.700 y 22.000 euros/paciente/año. Sin contar el coste de los cuidados realizados por los cuidadores familiares. En 2010, los

cuidadores de personas con Alzheimer (EA) proporcionaron más de 17 billones de horas de cuidados, valoradas en más de 202 billones de dólares (8).

Respecto al diagnóstico de la demencia es eminentemente clínico y se basa en los criterios del DSM-IV-TR o de la CIE-10. Para la EA se utilizan habitualmente los del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y de la Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS/ADRDA). En cambio, para la demencia vascular (DV), los criterios más usados son los del national Institute of Neurological Disorders and Stroke/Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS/AIREN) (9). Los criterios diagnósticos para la demencia con cuerpos de Lewy (DLB) fueron formulados por McKeith (10) y revisados en 2005 por el DLB Internacional Workshop (11). Los criterios diagnósticos para demencia probable o posible asociada a la enfermedad de Parkinson (PD) fueron definidos por consenso por el grupo de expertos de la Movement Disorder Society en 2007 (12). Por último, para el diagnóstico de degeneración lobular frontotemporal (DLFT), se utilizan los criterios de Lund-Manchester o de Neary (13).

Sin embargo, el diagnóstico clínico es capaz de diferenciar entre pacientes sin demencia y pacientes con EA solo alrededor del 80% de las veces, y se ha mostrado inconsistente para diferenciar, por ejemplo, EA de otras demencias (14). Es decir, un porcentaje significativo de pacientes tratados por EA no tienen realmente la enfermedad, y otra proporción significativa de pacientes con EA están infra-diagnosticados.

Pero además, las lesiones cerebrales pueden acumularse en el cerebro de 10 a 20 años antes de que se produzca el deterioro cognitivo (15), por lo que, para cuando los signos y síntomas son lo suficientemente visibles al diagnóstico clínico, el proceso neurodegenerativo puede estar tan avanzado que los beneficios del tratamiento resultan limitados. De ahí, la preocupación por la detección temprana de estos procesos.

Por otra parte, diversas GPC de calidad recomiendan que el diagnóstico de demencia se realice tras una valoración global del paciente que incluya **una evaluación cognitiva objetiva formal** con instrumentos estandarizados (16- 20).

No obstante, y pese a su gran utilidad, los test neuropsicológicos no son una herramienta suficiente

para el diagnóstico de las demencias y han de ser interpretados como un complemento a otras estrategias de diagnóstico.

Respecto a las **pruebas de laboratorio**, tienen como objetivo principal descartar causas potencialmente reversibles de demencia, comorbilidades que puedan contribuir a las alteraciones cognitivas y descartar otros diagnósticos como por ejemplo el delirium. Se recomienda realizar, en todos los pacientes evaluados por posible demencia, las siguientes pruebas de laboratorio: hemograma, TSH, electrolitos, calcio y glucosa. Pueden añadirse también la determinación de niveles de folatos y niveles de B12.

Además, se recomienda el test de proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo (LCR) ante la sospecha de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) y la determinación de la proteína Tau (T-tau), Ab-42 y P-tau en LCR como prueba complementaria en casos de deterioro cognitivo ligero cuando los rasgos clínicos, neuropsicológicos y evolutivos hacen sospechar una EA. Sin embargo, no se recomienda la determinación del genotipo APOE en la práctica asistencial para el diagnóstico de EA.

En este contexto, la presente revisión se plantea los siguientes objetivos:

1. Identificar biomarcadores de estado cognitivo.
2. Relacionar los biomarcadores de estado cognitivo con Alzheimer, Parkinson y otras demencias.
3. Identificar las muestras en las que se estudian los biomarcadores de estado cognitivo.
4. Identificar biomarcadores sensibles a la práctica enfermera.
5. Relacionar biomarcadores de estado cognitivo con escalas de valoración.
6. Recomendaciones para la utilización de estos biomarcadores.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La estrategia de búsqueda se diseñó para recuperar el mayor número posible de referencias relacionadas con el uso de biomarcadores para estado cognitivo en personas mayores. Para ello, la búsqueda se centró en los dos conceptos fundamenta-

les que definían los **critérios de inclusión** de artículos: 1) biomarkers [Majr]; y 2) cognition [MesH] unidos mediante el operador booleano "and".

Previamente a esta estrategia se realizaron varias pruebas piloto con el término "cognitive state", que fueron descartadas debido a que aumentaba demasiado el número de artículos expuestos a estudio, hasta 94.

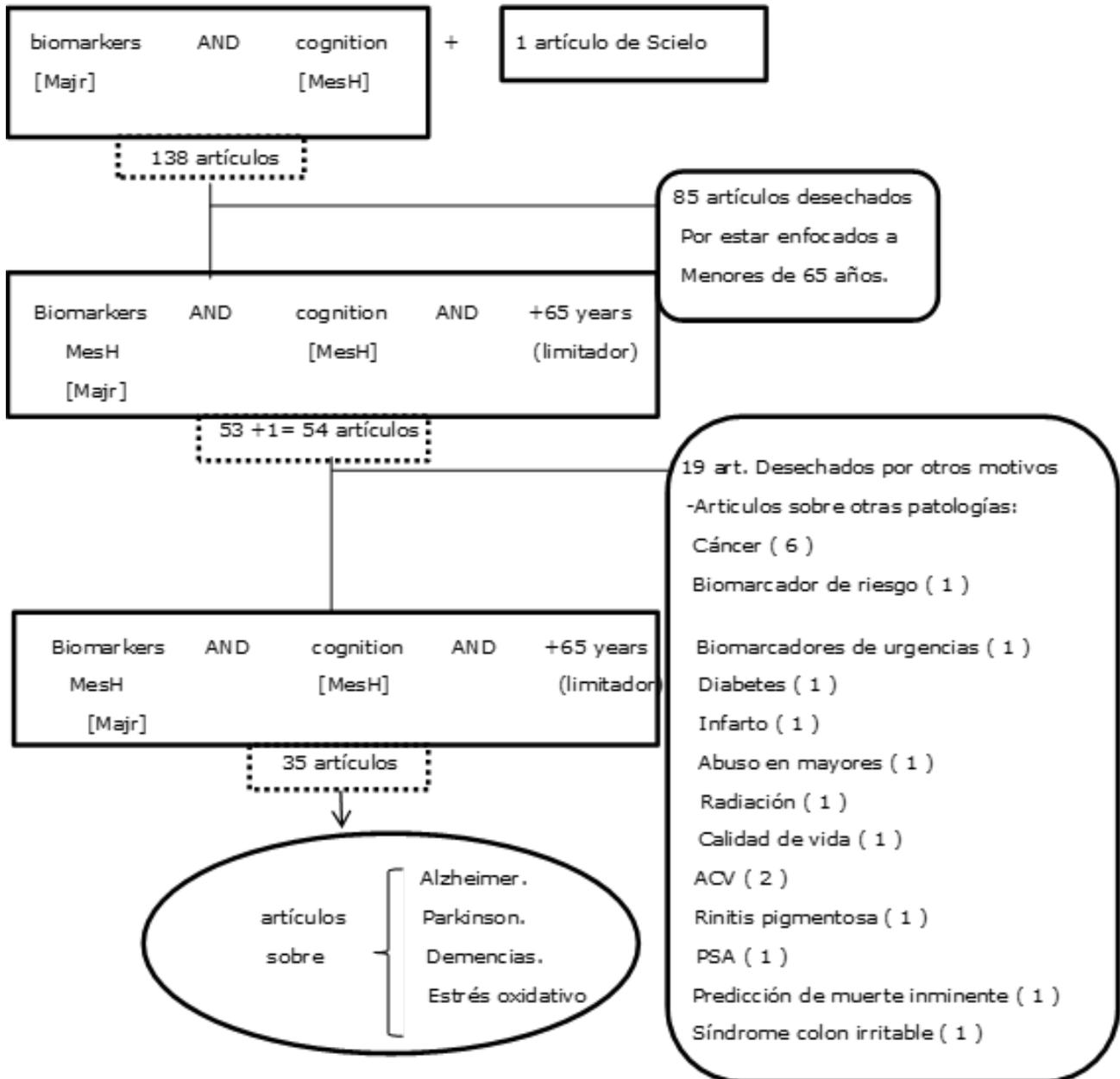
A esta estrategia de búsqueda, añadimos el limitador de edad para mayores de 65 años, lo que produjo una reducción importante del número de artículos. Sin embargo, no se introdujo limitador alguno en cuanto al año de publicación, por lo que la búsqueda recoge todos los artículos contenidos en la base de datos.

Respecto a los **critérios de exclusión**, se eliminaron aquellos estudios escritos en una lengua diferente al español e inglés; estudios a los cuales no se podía acceder a texto completo; artículos que no eran estudios de investigación (editoriales, cartas al director,...); o artículos que se centraban en patologías diferentes a Alzheimer, Parkinson, demencias (y estrés oxidativo), por alejarse de nuestro foco de atención.

Respecto a las **bases de datos** utilizadas, se definió como fuente básica PubMed, un motor de búsqueda de artículos científicos que abarca los campos de la medicina, enfermería, odontología, veterinaria, salud pública y ciencias preclínicas. Esta base de datos cuenta con más de 26 millones de referencias bibliográficas (21).

Los resultados de la búsqueda fueron **exportados al gestor de bibliografía Zotero**, para guardar, gestionar y organizar las referencias bibliográficas obtenidas. Las referencias identificadas fueron **clasificadas, siguiendo a Medina-López (2010)** como 1) seleccionadas, tras leer el título, palabra clave y el resumen; 2) falsos positivos que, a pesar de proceder de la estrategia de búsqueda señalada, no respondían a la pregunta de investigación planteada; y 3) dudosos, para los que fue necesario una lectura completa de los mismos antes de su adecuada clasificación en las categorías de seleccionado o falso positivo.

Además, se seleccionó un artículo de la base de datos SciELO que fue identificado como falso negativo (artículos no detectados por la estrategia de búsqueda establecida pero que son de interés para el estudio).



**Figura 1.** Estrategia de búsqueda definitiva.

## RESULTADOS

### Biomarcadores de estado cognitivo

Para responder a este objetivo, se ha desarrollado la Fig 2, que engloba todos los biomarcadores encontrados. Como se puede observar, los más utilizados son los biomarcadores de inflamación y

ACE D. Estos son importantes en el desarrollo de demencias, puesto que deterioran la materia cerebral y con ello alteran las funciones de la persona. Otro biomarcador importante es Apolipoproteína E (Apo E), puesto que funciona como factor de riesgo genético, favoreciendo así la aparición de la enfermedad.

Los demás biomarcadores, como se puede apreciar, son soportados por un menor número de citas.

BIOMARCADOR	SIGNIFICADO/JUSTIFICACIÓN	CITAS
Marcadores de inflamación: • Proteína C reactiva (PCR) • Interleucinas (IL-6) • Inhibidor de activador de plasminógeno • Péptido $\beta$ amiloide • TNF- $\alpha$ • Molécula de adhesión vascular	Podría provocar aceleración de daño de materia blanca o pérdida progresiva de la integridad de ésta en la base del daño microvascular. Péptido $\beta$ amiloide, asociado con altos niveles de oxidación de proteínas, peroxidación lípidos, ADN y daños en ARN. Puede darse pérdida neuronal y formación de placas seniles en el desarrollo del Alzheimer.	(3, 22-32)
Receptor ( IL-6 s R )	Evita que se fije la interleucina 6, por lo que no actuará como proinflamatorio, provocando deterioro.	(22)
PiB ( Pittsburg componente B)	Su retención cortical. Altos niveles en el Alzheimer. La mutación APP podría estar involucrada en la formación de fibrillas que desencadenan disfunción sináptica y deterioro de la memoria en el Alzheimer.	(3,33)
Sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS)	Conversión en testosterona y estrógenos, que mantienen la función.	(25)
Ácidos grasos poliinsaturados (n-3 PUFA)	Disminuye la atrofia cerebral. Mejora el metabolismo de la glucosa cerebral. Propiedad antiinflamatoria y antioxidante. Pueden regular funciones cognitivas (neurotransmisión) y son componentes de membranas de células neuronales.	(34,35)
Isoprostona F2	Se usa como medidor de estrés oxidativo. Conduce a muerte celular programada o apoptosis. Daña ADN, proteínas y lípidos	(36)
$\alpha$ - tocoferol	Propiedades antiinflamatorias, favoreciendo el mantenimiento de la función.	(36)
ACE D	Factor de riesgo genético de gran atrofia de materia gris. Alteraciones de ACE, altera la presión sanguínea , fluidos corporales y sodio homeostasis y con ello , producir demencia. Elevación de su actividad, disminuye la perfusión de la corteza parietal, puede producir lesión neuronal. Modula la inflamación.	(6, 28, 37-41)
Factor de crecimiento insulínico (IGF-1)	Debido a que está relacionado con hormonas de crecimiento y captación de glucosa. Puede influir en el crecimiento neuronal independiente de GH.	(25,42)
Factor de crecimiento insulínico unido a proteína (IGFBP-1)	Unido a proteína, por lo que no puede actuar.	(42)
Ceramina y $\alpha$ -snucleina	Ceramina produce apoptosis celular. Snucleina constituye los cuerpos de Lewy y es conocido por promover el estrés oxidativo, acumulación intracelular y muerte neural.	(43)
L-dopa	Aumentado en malnutridos por Parkinson (debido a acción emética)	(5)
Biomarcadores nutricionales	Intervenciones dietéticas previenen el Alzheimer a través de sus efectos sobre péptido amiloide $\beta$ y el deterioro neuronal asociado. Hay nutrientes como la vit B12, que es antioxidante y evita la degradación de la materia gris	(33,35)
Biomarcador de toxicidad (plomo)	Al igual que todos los marcadores de toxicidad, mide los niveles del agente toxico y su influencia en el estado cognitivo	(44)
Fleutín A	Es un inhibidor de la calcificación, por lo que ayuda a disminuir el declive cognitivo en Alzheimer.	(45)
T-Tau / Proteína Tau fosforilada (P-Tau 181)		(3, 23, 27, 28, 30-32)
Asociado $\delta$ con citosinas		(46)
Enzimas S1/S2		(47)
Receptor ceunokina tipo 2 (CCR2) y ceunokina		(48)
Apo E (con o sin alelo $\epsilon$ 4)	Principal FR genético hereditario asociado con Alzheimer.	(23, 24, 29-31, 35, 39, 47-51)
Factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF)	Es una proteína, codificada por BDNF. Regula funciones del SNC, como: inducir el crecimiento y diferenciación neuronal y sináptico. Aumento de las conexiones sinápticas. Diferenciación y crecimiento neuronal.	(24,28)

**Tabla 1.** Tipos de biomarcadores de estado cognitivo

### Relación entre biomarcadores de estado cognitivo con Alzheimer, Parkinson y otras demencias.

Los biomarcadores, son factores destructores o protectores de determinadas zonas, las cuales son encargadas de controlar funciones y habilidades corporales, que si se alteran, dan las características a una enfermedad específica. Aumentan o disminuyen la probabilidad de que aparezca dicha enfermedad

#### Biomarcadores relacionados con la demencia:

- *Aumentan:*
  - Interleucina 6 (IL-6): (22,25,26)
  - T-tau / P-tau 181: (3,23,27,28,30-32)
  - Alfa y beta amiloide: (3,23,27-31)
  - Marcadores de inflamación: (3,22-32)
  - ACE: (6,28,37,38-41)
  - Biomarcadores de toxicidad: (44)
  - Enzimas S1 Y S2: (47)
- *Disminuyen:*
  - Receptor ( IL-6 s R): (22)
  - Fleutin A: (45)
  - Ácidos grasos poliinsaturados: (34,35)
  - IGF-1: (25,42)

#### Biomarcadores relacionados con Parkinson:

- *Aumentan:*
  - L-dopa: (25)
  - Factor neurotrófico derivado de cerebro: (6,45)
- *Disminuyen:*
  - Ceramina: (24)
  - Alfa nucleina: (24)

### Biomarcadores relacionados con Alzheimer:

- *Aumentan:*
  - T-tau / P-tau 181: (3,23,27,28,30-32)
  - Asociación  $\delta$  con citosinas: (46)
  - PIB: (3), (33)
  - CCR2: (48)
  - Apo E: (24,25,29-31,35,39,47-51)
  - Biomarcador de inflamación: (3,22-32)
  - Péptido beta amiloide: (3,23,27-31)
  - IGFBP: (42)
  - ACE: (6,28,37-41)

### Biomarcadores relacionados con estrés oxidativo:

- *Aumentan:*
  - Isoprostonas F2: (36)
  - Ceramina: (42)
  - Péptido beta amiloide: (3,23,27-31)
- *Disminuyen:*
  - Alfa-tocoferol: (36)

### Muestras en las que se estudian los biomarcadores de estado cognitivo

Las técnicas mediante las cuales se extraen las muestras necesarias para estudiar los biomarcadores suelen ser simples, siendo la extracción sanguínea la que aparece con mayor frecuencia. No obstante, también encontramos determinaciones en líquido cerebrospinal, saliva y orina.

Además, existe una tendencia general a priorizar las técnicas menos invasivas (saliva y orina), cuya extracción es más segura, rápida y accesible (4).

Los biomarcadores, se encontrarán en un medio u otro, dependiendo de su solubilidad, así como de sus medios de difusión y su lugar de acción.

FUENTES DE EXTRACCIÓN DE BIOMARCADORES		CITAS
<b>SANGRE (SUERO SANGUÍNEO)</b>	IL- 6/ IL- 6 s R	(22, 25, 26)
	Fleutín A	(45)
	Ceramina y $\alpha$ -snucleina	(43)
	IGF-I / IGF-3	(25, 42)
	Ácidos grasos poliinsaturados (n-3)	(34, 35)
	ACE	(6, 28, 39)
	CCR2	(48)
	APO E	(23, 24, 35, 39, 48, 51)
	Citocinas	(47)
	PCR	(3)
	NB Ps	(42)
	Biomarcadores de inflamación	(22-26, 28, 32)
	$\alpha$ .tocoferol	(36)
	ACE	(6, 28, 39)
	Marcadores de toxicidad	(44)
<b>LÍQUIDO CEREBROESPINAL</b>	Péptido $\beta$ amiloide	(3, 21, 23, 26-29)
	(T-Tau / P-Tau 181)	(3, 23, 27, 28, 30-32)
	BDNF	(24, 28)
<b>ORINA</b>	Isoprostonas F2	(36)
<b>SALIVA</b>	Apo E y ACE	(39)

**Tabla 2.** Muestras en las que se estudian los biomarcadores de estado cognitivo

### Biomarcadores sensibles a la práctica enfermera

Aunque existen pocas referencias a estas determinaciones en el campo de la enfermería, es posible encontrar autores que recomiendan a enfermeras y profesionales de enfermería, estar al tanto de la investigación actual y estar preparados para futuros desarrollos en prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades sensibles a estos biomarcadores, en este caso particular, el Alzheimer (52).

### Relación entre biomarcadores de estado cognitivo con escalas de valoración

Son numerosos los estudios que relacionan biomarcadores y escalas de valoración. Esto es importante porque pone en relación el método trabajado a diario por las enfermeras (escalas), con el que, según estos estudios, será el método futuro. Esta tabla facilita la transición de escalas a biomarcadores, así como su relación con demencias.

En la tabla se identifica, además, si la relación entre las puntuaciones de la escala y los niveles de biomarcador es directa o inversa, como también se ha recogido en tablas anteriores.

Como se puede observar, la escala Mini-Mental es la que ha sido objeto de contraste por la mayoría de los estudios. Se trata de un método para detectar el deterioro cognitivo y vigilar la evolución con pacientes neurológicos.

Otras escalas que han sido contrastadas con algún biomarcador han sido: Digitspan, un test de repetición de ítems, que mide la memoria; la UPDRS I Y II, una escala unificada para la enfermedad de Parkinson; la ADAS-Cog, escala que mide el nivel de cognición en Alzheimer; y la Blessed, una escala que se utiliza para medir el desempeño de las actividades de la vida diaria.

BIOMARCADOR	ESCALA	SENTIDO DE LA RELACIÓN	CITAS
IL-6sR	Mini-Mental, IQCODE y Trail B	Directa	(22)
Fleutín A	Mini-Mental y Trail B	Directa	(45)
Ceramina y glucosilceramina	Mini-Mental, PANDA Y UPDRS	Inversa	(43)
DHEAS	Mini-Mental y Digit Span	Directa	(25)
CCR2	Mini-Mental	Inversa	(48)
ACE	Mini-Mental , Digit Span test o CASI	Inversa	(37, 41)
L-Dopa	Mini-Mental (UPDRS I Y II), (H&R scale)	Inversa Directa	(5)
NBP	Mini-Mental	Directa	(35)
$\alpha$ - tocoferol	Mini-Mental	Directa	(36)
Apo E	Mini-Mental y ADAS-Cog	Inversa	(44, 50)
IGF- 1	Mini-Mental y fluidez verbal	Directa	(42)
IGFBP-1	Mini-Mental y fluidez verbal	Inversa	(42)
Proteína presináptica	Mini-Mental, Blessed	Directa	(41)
De exposición al plomo	Mini-Mental	Inversa	(44)
ACE	Mini-Mental	Inversa	(39)

**Tabla 3.** Relación entre biomarcadores de estado cognitivo con escalas de valoración

### Recomendaciones para la utilización de estos biomarcadores

Aunque se reconoce la utilidad de los biomarcadores en cualquier etapa del proceso de enfermedad, los artículos seleccionados sitúan, en primer lugar, su utilidad para el diagnóstico precoz (3,27,31,39), seguido de su utilidad para el screening poblacional (39).

Además, los artículos informan del interés de los biomarcadores para establecer terapias y decidir/elegir tratamientos (5,6,51).

Sin embargo, no se han encontrado referencias, en esta búsqueda, a su utilidad para la evaluación del progreso de la enfermedad ni para el establecimiento de un pronóstico.

En cualquier caso, la bibliografía señala que, por ahora, los biomarcadores solo deben ser usados en la investigación y en la práctica especializada en neurología, cuando el diagnóstico clínico no es claro. A pesar de lo cual, y habida cuenta del rápido progreso de este campo de estudio, se hace necesario conocer los resultados de la investigación más actuales para estar preparados para el futuro de la

prevención, diagnóstico y tratamiento del deterioro cognitivo (52).

Además, se recomienda desarrollar aún más estos indicadores y hacerlos más prolongados en el tiempo (puesto que varían los resultados) (5,6,25,26, 32,33,37,39,43,46). También señalan la necesidad de estudiar por qué la veracidad de algunos de ellos solo con muestras amplias (33, 50); estudiar biomarcadores menos invasivos (3, 39); o ponerlos en relación con otras patologías (32).

### DISCUSIÓN

La revisión ha permitido identificar, claramente, los biomarcadores más utilizados para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las demencias. Siendo los más frecuentes: los biomarcadores de inflamación y ACE D junto al Apo-E

Además, ha permitido diferenciar biomarcadores específicos para los distintos tipos de demencia, lo que permite mejorar, aún más, el diagnóstico precoz y, de esta forma, favorecer el retraso de la enfermedad, o en el mejor de los casos, evitar que aparezca.

Estos biomarcadores se pueden detectar mediante técnicas sencillas y relativamente económicas, por lo que podrían utilizarse a modo de screening poblacional y reducir los tratamientos y cuidados que necesita una persona inmersa en algún tipo de demencia.

Respecto a los biomarcadores sensibles a la práctica enfermera son, sin duda, un método de futuro para la enfermería, pues pueden complementar (o incluso llegar a sustituir) las muchas escalas de valoración que, frecuentemente, usa para el seguimiento de estos procesos crónicos.

Por último, destacar que el uso de biomarcadores permite no solo prever la aparición de una determinada enfermedad, sino también estudiar las diferentes etapas de ésta e, incluso, cómo afectará en un determinado paciente.

No obstante, los biomarcadores propuestos en la bibliografía, se encuentran todavía en investigación y no están recomendados con propósitos diagnósticos en la práctica clínica. A pesar de ello, algunos autores (52) hacen una llamada a las enfermeras que trabajen con este tipo de pacientes para que conozcan y comprendan estas nuevas herramientas diagnósticas, para que así, decidan si las utilizan o no, para que las utilicen eficazmente y para que estén preparadas para discutir sobre ellas con pacientes y familias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Paredes C A, Vega J, de León A, Kanacri A, Castro P, Baeza R. Utilidad de los biomarcadores en insuficiencia cardiaca en la práctica clínica. *Rev Med Chile*. 2013; 141(12):1560-9.
2. Strimbu K et al. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010
3. Schöll M, Wall A, Thordardottir S, Ferreira D, Bogdanovic N, Långström B, et al. Low PiB PET retention in presence of pathologic CSF biomarkers in Arctic APP mutation carriers. *Neurology*. 2012;79(3):229-36.
4. Eva María Sobas Abad. SlgA and sTNF-alfa have the best profile to be considered good salivary biomarkers for pain. 2015
5. Sheard JM, Ash S, Mellick GD, Silburn PA, Kerr GK. Markers of disease severity are associated with malnutrition in Parkinson's disease. *PLoS ONE*. 2013; 8(3):e57986.
6. Zhang Z, Deng L, Bai F, Shi Y, Yu H, Yuan Y, et al. ACE I/D polymorphism affects cognitive function and gray-matter volume in amnesic mild cognitive impairment. *Behav Brain Res*. 2011; 218(1):114-20.
7. Ceballos Vásquez P, ParavicKlijn T, Burgos Moreno M, Barriga O. Validación de escala subjetiva de carga mental de trabajo en funcionarios/as universitarios. *Ciencia y enfermería*. 2014; 20(2):73-82.
8. Alzheimer's Association, Thies, W., & Bleiler, L. 2011 alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia: Alzheimers Dement*. 2011;7(2): 208-244.
9. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984; 34(7):939-44.
10. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*. 1996; 47(5):1113-24.
11. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005; 65(12):1863-72.
12. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *MovDisord*. 2007; 22(12):1689-707.
13. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998; 51(6):1546-54.
14. Ballard C. Alzheimer's disease. *Lancet (North American Edition)*. 2011; 377(9770):1019.
15. Fagan, A. M., & Holtzman, D. M. Cerebrospinal fluid biomarkers of alzheimer's disease. *Biomark Med*. 2010; 4(1), 51-63.

16. Molinuevo JL, Peña-Casanova J, Grupo de estudio de neurología de la conducta y demencias. Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones. *Rev Cient Soc Esp Enferm Neurol*; 2009. Guía Nº 8.
17. Dementia. Singapore: Ministry of Health; 2007. MOH Clinical Practice Guidelines. Informe Núm. 3/2007.
18. Dementia. The NICE-SCIE guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. National Collaborating Centre for Mental Health. Social Care Institute for Excellence. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2007. National Clinical Practice Guideline Number 42.
19. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol*. 2007; 14(1):e1-26.
20. Feldman HH, Jacova C, Robillard A, García A, Chow T, Borrie M, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis. *CMAJ*. 2008; 178(7):825-36.
21. ¿Qué es PubMed? — Centro de Ayuda de la Biblioteca Virtual en Salud [Internet]. 2016. Recuperado a partir de: <http://bvsayuda.sld.cu/ayudas/faq/bf-que-es-pubmed/>
22. Metti AL, Yaffe K, Boudreau RM, Ganguli M, Lopez OL, Stone KL, et al. Change in inflammatory markers and cognitive status in the oldest-old women from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62(4):662-6.
23. Toledo JB, Weiner MW, Wolk DA, Da X, Chen K, Arnold SE, et al. Neuronal injury biomarkers and prognosis in ADNI subjects with normal cognition. *Acta Neuropathol Commun*. 2014; 2:26.
24. O'Bryant SE, Xiao G, Barber R, Cullum CM, Weiner M, Hall J, et al. Molecular neuropsychology: creation of test-specific blood biomarker algorithms. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2014; 37(1-2):45-57.
25. Sanders JL, Ding V, Arnold AM, Kaplan RC, Capola AR, Kizer JR, et al. Do changes in circulating biomarkers track with each other and with functional changes in older adults? *J Gerontol A BiolSci Med Sci*. 2014; 69(2):174-81.
26. Trollor JN, Smith E, Agars E, Kuan SA, Baune BT, Campbell L, et al. The association between systemic inflammation and cognitive performance in the elderly: the Sydney Memory and Ageing Study. *Age (Dordr)*. 2012; 34(5):1295-308.
27. Koric L, Felician O, Ceccaldi M. [Use of CSF biomarkers in the diagnosis of Alzheimer's disease in clinical practice]. *Rev Neurol*. 2011; 167(6-7):474-84.
28. Leverenz JB, Watson GS, Shofer J, Zabetian CP, Zhang J, Montine TJ. Cerebrospinal fluid biomarkers and cognitive performance in non-demented patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011; 17(1):61-4.
29. Owen JB, Sultana R, Aluise CD, Erickson MA, Price TO, Bu G, et al. Oxidative modification to LDL receptor-related protein 1 in hippocampus from subjects with Alzheimer disease: implications for A $\beta$  accumulation in AD brain. *Free Radic Biol Med*. 2010; 49(11):1798-803.
30. Leow AD, Yanovsky I, Parikshak N, Hua X, Lee S, Toga AW, et al. Alzheimer's disease neuroimaging initiative: a one-year follow up study using tensor based morphometry correlating degenerative rates, biomarkers and cognition. *Neuroimage*. 2009; 45(3):645-55.
31. Kester MI, Blankenstein MA, Bouwman FH, van Elk EJ, Scheltens P, van der Flier WM. CSF biomarkers in Alzheimer's disease and controls: associations with APOE genotype are modified by age. *J Alzheimers Dis*. 2009; 16(3):601-7.
32. Nielsen HM, Londos E, Minthon L, Janciauskiene SM. Soluble adhesion molecules and angiotensin-converting enzyme in dementia. *Neurobiol Dis*. 2007; 26(1):27-35.
33. Berti V, Murray J, Davies M, Spector N, Tsui WH, Li Y, et al. Nutrient patterns and brain biomarkers of Alzheimer's disease in cognitively normal individuals. *J Nutr Health Aging*. 2015; 19(4):413-23.
34. Nilsson A, Radeborg K, Salo I, Björck I. Effects of supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive performance and cardiometabolic risk markers in healthy 51 to 72 years old subjects: a randomized controlled cross-over study. *Nutr J*. 2012; 11:99.

35. Bowman GL, Silbert LC, Howieson D, Dodge HH, Traber MG, Frei B, et al. Nutrient biomarker patterns, cognitive function, and MRI measures of brain aging. *Neurology*. 2012; 78(4):241-9.
36. Insel KC, Moore IM, Vidrine AN, Montgomery DW. Biomarkers for cognitive aging part II: oxidative stress, cognitive assessments, and medication adherence. *Biol Res Nurs*. 2012; 14(2):133-8.
37. Liu M-E, Tsai S-J, Lu T, Hong C-J, Chen M-C, Lin S-L, et al. No association of angiotensin I converting enzyme I/D polymorphism with domain-specific cognitive function in aged men without dementia. *Neuromolecular Med*. 2011; 13(3):212-6.
38. Frederiksen H, Gaist D, Bathum L, Andersen K, McGue M, Vaupel JW, et al. Angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene polymorphism in relation to physical performance, cognition and survival a follow-up study of elderly Danish twins. *Ann Epidemiol*. 2003; 13(1):57-65.
39. Yip AG, Brayne C, Easton D, Rubinsztein DC. An investigation of ACE as a risk factor for dementia and cognitive decline in the general population. *J MedGenet*. 2002; 39(6):403-6.
40. Bartrés-Faz D, Junqué C, Clemente IC, López-Alomar A, Valveny N, López-Guillén A, et al. Angiotensin I converting enzyme polymorphism in humans with age-associated memory impairment: relationship with cognitive performance. *Neurosci Lett*. 2000; 290(3):177-80.
41. Sze CI, Troncoso JC, Kawas C, Mouton P, Price DL, Martin LJ. Loss of the presynaptic vesicle protein synaptophysin in hippocampus correlates with cognitive decline in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997; 56(8):933-44.
42. Al-Delaimy WK, von Muhlen D, Barrett-Connor E. Insulinlike growth factor-1, insulinlike growth factor binding protein-1, and cognitive function in older men and women. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57(8):1441-6.
43. Mielke MM, Maetzler W, Haughey NJ, Bandaru VVR, Savica R, Deuschle C, et al. Plasma ceramide and glucosylceramide metabolism is altered in sporadic Parkinson's disease and associated with cognitive impairment: a pilot study. *PLoS ONE*. 2013; 8(9):e73094.
44. Wright RO, Tsaih SW, Schwartz J, Spiro A, McDonald K, Weiss ST, et al. Lead exposure biomarkers and mini-mental status exam scores in older men. *Epidemiology*. 2003; 14(6):713-8.
45. Metti AL, Yaffe K, Boudreau RM, Ganguli M, Lopez OL, Stone KL, et al. Change in inflammatory markers and cognitive status in the oldest-old women from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62(4):662-6.
46. Royall DR, Palmer RF, Texas Alzheimer's Research and Care Consortium. Does ethnicity moderate dementia's biomarkers? *Neurobiol Aging*. 2014; 35(2):336-44.
47. Fatkullina LD, Molochkina EM, Zorina OM, Podchufarova DE, Gavrilova SI, Fedorova IB, et al. [Membrane structure markers and the acetylcholinesterase activity of erythrocytes in patients with mild cognitive impairment]. *Zh Nevrol PsikhiatrIm S SKorsakova*. 2013; 113(6):62-7.
48. Harries LW, Bradley-Smith RM, Llewellyn DJ, Pilling LC, Fellows A, Henley W, et al. Leukocyte CCR2 expression is associated with mini-mental state examination score in older adults. *Rejuvenation Res*. 2012; 15(4):395-404.
49. Olsson LA, Hagnelius N-O, Olsson H, Nilsson TK. Subjective well-being in Swedish active seniors or seniors with cognitive complaints and its relation to commonly available biomarkers. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013; 56(2):303-8.
50. Stone DJ, Molony C, Suver C, Schadt EE, Potter WZ. ApoE genotyping as a progression-rate biomarker in phase II disease-modification trials for Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J*. 2010;10(3):161-4.
51. Akuffo EL, Davis JB, Fox SM, Gloger IS, Hosford D, Kinsey EE, et al. The discovery and early validation of novel plasma biomarkers in mild-to-moderate Alzheimer's disease patients responding to treatment with rosiglitazone. *Biomarkers*. septiembre de 2008; 13(6):618-36.
52. Deirdre Brett Fraller. Use Biomarkers and Imaging in Diagnosis and Management of Alzheimer Disease: *Journal of Neuroscience Nursing*. 2013; 45(2):63-70.