

Revista Mexicana de Neurociencia

Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.



Contribución original

Leidy García Morales^a, Ariel
Borges^a, Alina González
Quevedo^a, Sergio González
García^a, Alina Wong Carriera^b,
Miguel Ángel Álvarez González^b.

^aInstituto de Neurología y
Neurocirugía, La Habana, Cuba.

^bUniversidad de La Habana. Cuba.

Enolasa específica neuronal, proteína S100β y función ejecutiva en pacientes hipertensos

Neuron specific enolase, S100β protein and executive function in hypertensive patients

Resumen

Introducción: la hipótesis de una relación entre marcadores bioquímicos y variables neurocognitivas se basa en que los niveles séricos elevados de determinadas proteínas son indicadores de daño neural y los procesos cognitivos dependen de la integridad de redes neurales distribuidas en todo el cerebro.

Objetivo: determinar la asociación de los marcadores enolasa específica neuronal (NSE) y proteína S100β con las funciones ejecutivas en pacientes hipertensos.

Método: participaron 43 pacientes hipertensos con una edad media de $63,4 \pm 12,4$ años (22 mujeres y 21 hombres). El ictus estuvo presente en 17 pacientes y 26 no tenían dicho antecedente. Se determinaron los niveles séricos de NSE y de proteína S100β y se evaluaron los procesos cognitivos atención sostenida, memoria operativa visual y funciones ejecutivas mediante versiones computarizadas de pruebas cognitivas clásicas. La prueba no paramétrica U Mann-Whitney se utilizó para determinar relaciones entre los valores de ambas proteínas y la presencia de ictus. Mediante un modelo lineal general se determinó la asociación entre las variables cognitivas y las concentraciones séricas de ambas enzimas. Se trabajó con un nivel de significación estadística de $p < 0.05$.

Resultados: Las concentraciones séricas medias de NSE y S100β fueron de $13,4 (\pm 8,9) \mu\text{g/L}$ y $137,2 (\pm 111,1) \text{ng/L}$ respectivamente. El grupo con antecedente de ictus presentó niveles séricos de ambas proteínas superiores al grupo sin ictus pero no se detectó significación estadística (NSE: $Z = -1.04$ $p = 0.29$ y S100β: $Z = -1.56$ $p = 0.12$). El análisis multivariado mostró que las concentraciones séricas mayores de NSE ($p = 0.005$ $r = 0.47$) y S100β ($p = 0.02$ $r = 0.42$) se asociaban significativamente con un mayor tiempo promedio de respuestas correctas en la Prueba de Stroop. Conclusión: NSE y S100β podrían ser consideradas marcadores bioquímicos de disfunción ejecutiva incipiente en pacientes hipertensos.

Palabras clave

Hipertensión Arterial, daño neural, marcadores séricos, enolasa específica neuronal, S100β, función ejecutiva

Abstract

Introduction: the hypothesis of a relation between the biochemical markers and cognitive variables is based on the increased blood levels of certain proteins are indicators of neural damage and the cognitive processes depends on the integrity of neural networks distributed in the whole brain.

Objective: to determinate the association between serum markers neuron specific enolase (NSE) and S100 β protein with the executive functions in hypertensive patients.

Methods: 43 hypertensive patients (22 women and 21 men) were included. Mean age was 63.4 ± 12.4 years, 17 patients had suffered ischemic stroke and 26 patients had not. Serum markers were determined and cognitive processes (sustained attention, operative visual memory and executive functions) were evaluated. Mann-Whitney U-test was used to determine the relationship between the levels of both serums markers and the presence of stroke. A general linear model was employed to determine the association between the cognitive variables and serum concentrations of both enzymes.

Results: The mean of serum levels of NSE and S100 β were $13.4 (\pm 8.9) \mu\text{g/L}$ and $137.2 (\pm 111.1) \text{ng/L}$ respectively. Patients with stroke history tended to have higher levels of both enzymes than those without stroke, but not statistically significant (NSE: $Z = -1.04$ $p = 0.29$ and S100 β : $Z = -1.56$ $p = 0.12$). A multivariate analysis showed that higher serum levels of NSE ($p = 0.005$ $r = 0.47$) and S100 β protein ($p = 0.02$ $r = 0.42$) were indicative of a delayed reaction time to correct responses in Stroop's test.

Conclusion: NSE and S100 β could be considered biochemical markers of incipient executive dysfunction in hypertensive patients.

Keywords

arterial hypertension, neural damage, serum markers, neuron specific enolase, S100 β , executive function

Correspondencia:

Leidy García Morales.

Servicio de Neurología, sección de Epilepsia. Instituto de Neurología y Neurocirugía, calle 29 esquina D. 10 400. La Habana. Cuba.

Teléfono 78345504

Email: leidygarcia@infomed.sld.cu

Introducción

La búsqueda de marcadores tempranos de daño neural y disfunción cognitiva es uno de los más relevantes tópicos en las neurociencias. La hipótesis de una relación entre marcadores bioquímicos y variables neurocognitivas se basa en que los niveles séricos elevados de determinadas proteínas son indicadores de daño neural,¹⁻⁴ y que los procesos cognitivos dependen de la integridad de redes neurales distribuidas en todo el cerebro.⁵ La enolasa específica neuronal (NSE) y la proteína S100 β son moléculas estudiadas en el diagnóstico y pronóstico del daño cerebral.^{2, 6, 7} En la Hipertensión Arterial^{4,8,9} han mostrado niveles sanguíneos elevados probablemente relacionado a lesión de células gliales y neuronas con el subsecuente daño de la barrera sangre-cerebro.^{10,11} La HTA es un modelo para el estudio de estas relaciones porque produce estrechamiento arterial, formación de placas de ateroma, inflamación crónica y disfunción endotelial¹² así como hipoperfusión cerebral difusa, cambios en la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, colagenosis venosa y gliosis reactiva que pueden traducirse en hiperintensidades de la sustancia blanca.¹²⁻¹⁵ La NSE se ha asociado a la presencia y severidad de estas hiperintensidades y a la ocurrencia futura de eventos vasculares en sujetos hipertensos,¹¹ así como al daño cerebral subclínico⁴ y la proteína S100 β se ha relacionado a cifras más altas de tensión arterial en sujetos supuestamente sanos.⁹

El sustrato neural de las funciones ejecutivas radica en la activación de redes con funcionamiento en paralelo en torno al protagonismo de circuitos corticales prefrontales. Sus múltiples subprocesos y conexiones la hacen un dominio sensible para detectar un daño cognitivo incipiente.^{16, 17}

El presente estudio fue diseñado para determinar si la NSE y proteína S100 β son indicadores de daño incipiente en las funciones ejecutivas en pacientes hipertensos.

Material y método

Se realizó un estudio transversal durante el periodo febrero-septiembre de 2016 en el Instituto de Neurología y Neurocirugía, La Habana, Cuba. Todos los pacientes participaron voluntariamente en el estudio y firmaron el modelo de consentimiento informado. Se siguieron los principios de la Declaración de Helsinki para el estudio con humanos, y la investigación contó con el aval del concejo científico y el comité de ética del Instituto.

La Hipertensión Arterial (HTA) estuvo controlada en todos los casos. Fueron excluidos aquellos pacientes con antecedentes de neoplasias, enfermedad inflamatoria o degenerativa, infección reciente o traumas, así como enfermedad neurológica conocida diferente al ictus isquémico.

Instrumentos

Examen sanguíneo y procedimiento analítico. Se realizó extracción de 10 cc de sangre (en ayuna) a cada paciente a través de venipuntura. Las muestras se centrifugaron⁵ minutos a 2,500 rpm, y se conservaron a -20°C. Se determinaron las concentraciones séricas de NSE y S100 β mediante las técnicas inmunoenzimáticas suministradas por CanAg Diagnostics AB: NSE EIA y S100 β EIA.⁴

Protocolo de estudio neuropsicológico.

Se aplicaron versiones computarizadas de pruebas neuropsicológicas clásicas: atención sostenida, memoria operativa visual, flexibilidad cognitiva y resistencia a la interferencia.

Atención sostenida. Se aplicó la Prueba de Ejecución Continua.^{18, 19}

Memoria operativa visual. Se aplicó la tarea Pares Visuales Asociados.^{20, 21}

FUNCIONES EJECUTIVAS.

Resistencia a la interferencia: se aplicó la Prueba de Interferencia Color - Palabra tipo Stroop,^{22, 23} en la cual los estímulos distractores y verdaderos se presentan simultáneamente. La tarea Stroop permite la evaluación de un conflicto cognitivo y su respuesta motora.

Flexibilidad cognitiva: mediante versión de la Prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin.^{23,}

²⁴ En esta tarea el sujeto debe adaptar su respuesta ante el cambio de categoría sin un aviso previo.

Condiciones del estudio. Los test neuropsicológicos computarizados fueron aplicados en un ambiente controlado (laboratorio de neuropsicología) por personal entrenado, utilizando una computadora de mesa (pantalla de 21.5 x 28.5 cm).

Análisis de los datos. La prueba no paramétrica U Mann-Whitney se utilizó para determinar relaciones entre los valores de ambas proteínas y la presencia de ictus. Se utilizó un modelo lineal general usando como variables dependientes las variables cognitivas, como independientes cualitativas el sexo y la presencia de ictus y como independientes

cuantitativas edad y concentraciones enzimáticas. Se trabajó con nivel de significación estadística de $p < 0.05$ en el paquete estadístico Statistica 8.0 para Windows (Statsoft Inc, 2010).

Resultados

Se estudiaron 43 pacientes hipertensos con una edad media de $63,4 \pm 12,4$ años (22 mujeres y 21 hombres). El ictus estuvo presente en 17 pacientes y 26 pacientes no tenían dicho antecedente.

1. Niveles de proteínas de los grupos estudiados.

Las concentraciones séricas medias de NSE y S100 β fueron de $13,4 (\pm 8,9) \mu\text{g/L}$ y $137,2 (\pm 111,1) \text{ ng/L}$ respectivamente. Aunque se observó una tendencia a mostrar niveles séricos mayores de NSE and S100 β en el grupo con ictus ($15,4 \pm 10,3 \mu\text{g/L}$ y $182,3 \pm 160,3 \text{ ng/L}$ respectivamente) que en el grupo sin ictus ($12,1 \pm 7,9 \mu\text{g/L}$ y $107,7 \pm 44,7 \text{ ng/L}$ respectivamente) estas diferencias no fueron estadísticamente significativas de acuerdo a la prueba U Mann-Whitney (NSE: $Z = -1,04$ $p = 0,29$ y S100 β : $Z = -1,56$ $p = 0,12$).

2. Relación entre proteínas y variables cognitivas.

El modelo lineal general mostró que los niveles séricos de NSE se relacionaron significativamente con el tiempo promedio de reacción para respuestas correctas en la Prueba Stroop independientemente de la edad, el sexo y la historia de ictus ($F = 9,20$, $p = 0,005$). La Figura 1 muestra que los niveles mayores de NSE se asocian a un mayor tiempo promedio de reacción en las respuestas correctas durante la tarea ($r = 0,47$).

De manera similar la proteína S100 β se relacionó significativamente con el tiempo promedio de reacción para respuestas correctas en la Prueba Stroop siendo esta relación independiente del resto de las variables analizadas (sexo, edad e historia de ictus) en el modelo lineal general

($F=5.99$, $p=0.02$). En la **Figura 2** se observa que los niveles mayores de esta proteína se asocian a un mayor tiempo promedio de respuestas correctas en la tarea ($r=0.42$). Los valores de NSE y S100 β no se relacionaron con el resto de las variables neuropsicológicas estudiadas.

Figura 1. Tiempo promedio de reacción en la Prueba de Stroop y niveles séricos de NSE.

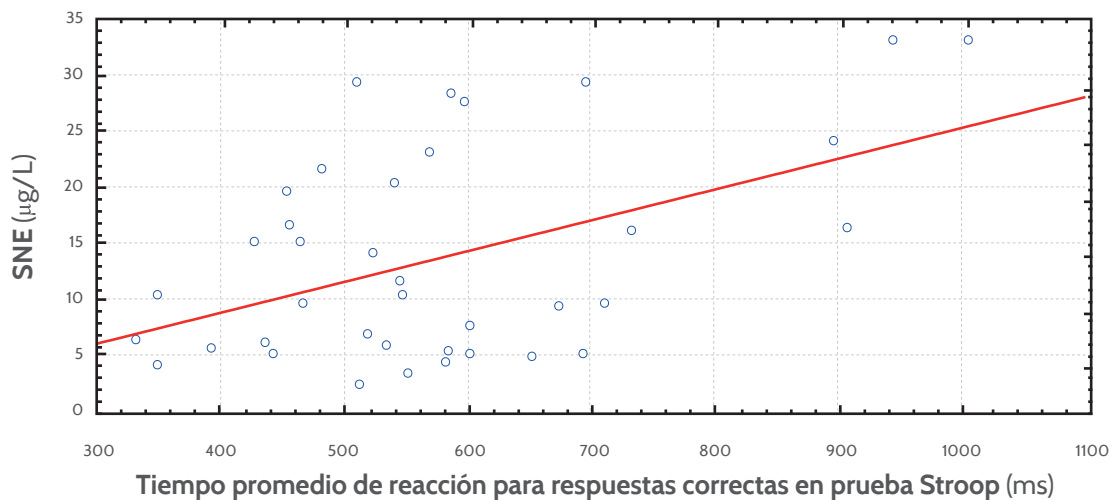
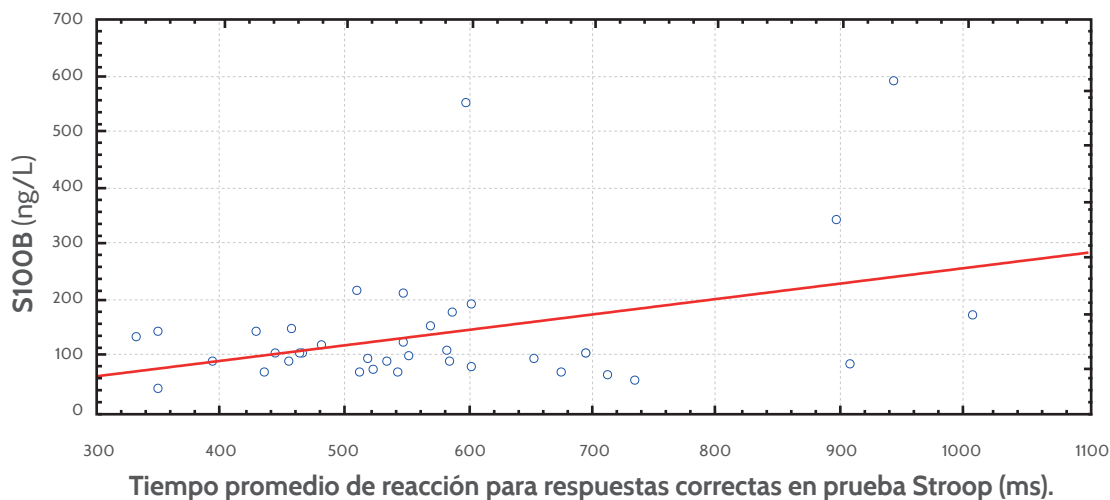


Figura 2. Tiempo promedio de reacción en la Prueba de Stroop y niveles séricos de proteína S100 β .



Discusión

El resultado principal de este estudio sugiere que el incremento de los niveles séricos de las proteínas específicas cerebrales NSE y S100 β en los pacientes hipertensos está asociado a un mayor tiempo de reacción en el test de Stroop probablemente relacionado con un fenómeno de daño cerebral difuso. El hallazgo más significativo es sin duda que la historia previa de ictus no tuvo efecto en esta asociación.

La tendencia a presentar niveles séricos mayores de NSE y S100 β en el grupo con ictus respecto al grupo sin ictus no fue estadísticamente significativa. En nuestra institución ha sido reportado el incremento de los niveles de ambas proteínas en los pacientes con ictus con respecto a un grupo control de alto riesgo (72% padecían hipertensión).¹⁰ El presente resultado podría estar en relación con el pequeño tamaño de la muestra y el hecho de que el 100% de los pacientes en el grupo sin ictus eran hipertensos.

El tiempo de respuesta es considerado un indicador del nivel y estado de las funciones intelectuales. Ofrece información acerca de la dinámica de los procesos cognitivos debido a incluye el tiempo de la actividad mental exigida por la tarea, así como el tiempo que abarca la conducta o acción. El tiempo promedio de respuesta en el test de Stroop depende de la integridad y organización de las vías y redes neurales activadas durante la tarea, o sea, de la densidad y mielinización axonal, así como del ensamblaje estructural de las fibras responsables de la transmisión neural.⁵ Específicamente la eficiencia en la realización del test de Stroop ha sido asociada con el número de lesiones de la sustancia blanca en regiones frontales, ínsula y ganglios basales.²⁵ Las lesiones cerebrales ocasionadas por la HTA pueden provocar disrupción de fascículos y redes neurales que explicarían la prolongación del tiempo promedio de respuesta en la tarea Stroop así como el daño de la barrera sangre-cerebro con niveles séricos elevados de ambas proteínas.

La tarea tipo Stroop activa una amplia red neural distribuida en todo el cerebro¹⁶ e involucra largas fibras de asociación que conectan dichas redes. Durante esta tarea son activadas varias regiones cerebrales como el giro frontal medio, cíngulo anterior, ínsula, ganglios basales y sustancia blanca subcortical frontal,²⁵⁻²⁷ regiones parietales^{27, 28} y temporales.²⁸ La afectación en cualquiera de estas vías neurales podrá tener consecuencias en la ejecución de la tarea tipo Stroop. Debido al amplio número de estructuras y redes neurales activados durante su realización el test de Stroop es más sensible pero menos específico que los instrumentos utilizados en el estudio de otros procesos cognitivos.¹⁶ Estas características del test pudieran justificar su asociación con marcadores bioquímicos que son cerebro-específicos (aunque no específicos de una región cerebral en particular) sin detectarse alteración de otros subprocesos o sistemas cognitivos.

Como mencionamos anteriormente un resultado inesperado del presente estudio fue que la historia previa de ictus no influyó en la realización de la tarea tipo Stroop. Una posible explicación pudiera ser que el daño cerebral secundario a un ictus es focal y no incrementa el efecto del daño difuso y ya presente causado por la hipertensión.

Conclusión

Los resultados de este estudio apoyan la hipótesis de que las proteínas NSE y S100 β podrían ser consideradas marcadores de disfunción ejecutiva incipiente ya que las pruebas neuropsicológicas empleadas detectan alteraciones no evidenciables clínicamente.

Conflicto de intereses

No declaramos conflictos de interés.

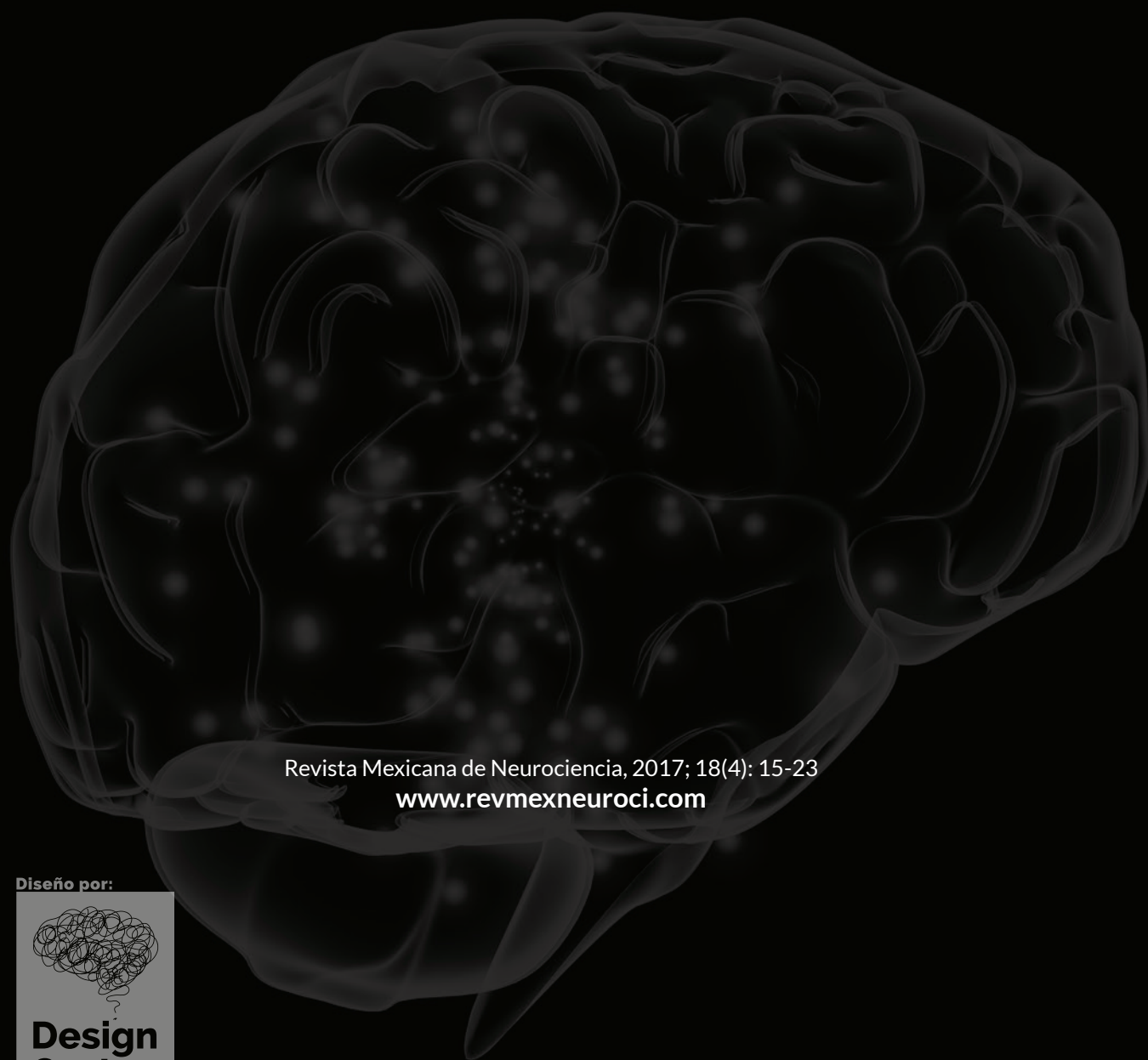
Fuentes de financiamiento

La presente investigación estuvo financiada por el Ministerio de Salud Pública de Cuba.

Referencias

1. Marchi N, Cavaglia M, Fazio V, Bhudia S, Hallene K, Janigro D. Peripheral markers of blood-brain barrier damage. *Clin Chim Acta*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 2004 Apr;342(1-2):1-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15026262>.
2. Haupt WF, Chopan G, Sobesky J, Liu WC, Dohmen C. Prognostic value of somatosensory evoked potentials, neuron-specific enolase, and S100 for short-term outcome in ischemic stroke. *J Neurophysiol*. 2016 Mar 1;115(3):1273-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26745251>.
3. Isgro MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol*. [Review]. 2015;867:125-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26530364>.
4. González-Quevedo A, González-García S, Fernández-Concepción O, Santiesteban-Freixas R, Quevedo-Sotolongo L, Menéndez-Sáinz MC, et al. Increased serum S-100B and neuron specific enolase- potential markers of early nervous system involvement in essential hypertension. *Clin Biochem*. 2011;44:154-9.
5. Bressler SL, Menon V. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends Cogn Sci*. [Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review]. 2010 Jun;14(6):277-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20493761>.
6. Roger C, Palmier L, Louart B, Molinari N, Claret PG, de la Coussaye JE, et al. Neuron specific enolase and Glasgow motor score remain useful tools for assessing neurological prognosis after out-of-hospital cardiac arrest treated with therapeutic hypothermia. *Anaesthesia, critical care & pain medicine*. 2015 Aug;34(4):231-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324761>.
7. Lu K, Xu X, Cui S, Wang F, Zhang B, Zhao Y. Serum neuron specific enolase level as a predictor of prognosis in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis. *J Neurol Sci*. 2015 Dec 15;359(1-2):202-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26671113>.
8. Schmidt AP, Tort AB, Amaral OB, Walz R, Vettorazzi-Stuckzynski J, Martins-Costa SH, et al. Serum S100B in pregnancy-related hypertensive disorders: a case-control study. *Clin Chem*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Feb;50(2):435-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14752015>.
9. Gruden MA, Elistratova EI, Kudrina MV, Karlina VP, Deryabina IS, Semenova IM, et al. Content of S100b protein, HLDF24 peptide and autoantibodies to these factors as potential biomarkers for arterial hypertension in blood serum of healthy people. *Bull Exp Biol Med*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2014 Feb;156(4):426-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24771419>.
10. González-García S, González-Quevedo A, Fernández-Concepción O, Peña-Sánchez M, Menéndez-Sáinz C, Hernández-Díaz Z, et al. Short-term prognostic value of serum neuron specific enolase and S100B in acute stroke patients. *Clin Biochem*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Nov;45(16-17):1302-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22820433>.
11. González-Quevedo A, González-García S, Hernández-Díaz Z, Fernández-Concepción O, Quevedo-Sotolongo L, Peña-Sánchez M, et al. Serum neuron specific enolase could predict subclinical brain damage and the subsequent occurrence of brain related vascular events during follow up in essential hypertension. *J Neurol Sci*. 2016 Apr 15;363:158-63. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27000243>.
12. Gouw AA, Seewann A, van der Flier WM, Barkhof F, Rozemuller AM, Scheltens P, et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:126-35.
13. Henskens LH, Kroon AA, van Oostenbrugge RJ, Gronenschild EH, Hofman PA, Lodder J, et al. Associations of ambulatory blood pressure levels with white matter hyperintensity volumes in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2009a Jul;27(7):1446-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19502993>.
14. Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, Hofman PA, Lodder J, de Leeuw PW. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *J Hypertens*. 2009b Apr;27(4):846-53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19300113>.
15. Sierra C. Essential hypertension, cerebral white matter pathology and ischemic stroke. *Curr Med Chem*. 2014;21(19):2156-64.

16. Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev.* [Comparative Study Research Support, N.I.H., Extramural Review]. 2006 Mar;16(1):17-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16794878>.
17. Ardila A. On the evolutionary origins of executive functions. *Brain Cogn.* [Review]. 2008 Oct;68(1):92-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18397818>.
18. Rosvold HE, Mirsky AF, Sarason I, Bransome EDJ, Beck LH. A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology* 1956;20(5):343-50.
19. Álvarez M, Iglesias Fernández C, Rodríguez Sánchez A, Dulín Íñiguez E, Rodríguez Arnao MD. Episodes of overtreatment during the first six months in children with congenital hypothyroidism and their relationships with sustained attention and inhibitory control at school age. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(2):114-20.
20. Wechsler D. Wechsler Memory Scale- revised manual. City: Psychological Corporation 1987.
21. Borges A, Quevedo L, Wong A, Cruz T, Gómez-Jarabo G, Álvarez M, et al. Memoria visual en el envejecimiento sano: Comparación de muestras de España y Cuba. *Revista Argentina de Alzheimer y Otros Trastornos Cognitivos.* 2012;15:14-9.
22. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol.* 1935;18:643- 62.
23. Álvarez M, Carvajal F, Fernández Yero JL, Carlos N, Mar C, Robaina R, et al. *Manual de trabajo de la red nacional para la evaluación neurocognitiva del niño con hipotiroidismo congénito.* La Habana: UNICEF; 2006.
24. Grant DA, Berg EA. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J Exp Psychol.* 1948;38(4):404-11.
25. Videbech P, Ravnkilde B, Gammelgaard L, Egander A, Clemmensen K, Rasmussen NA, et al. The Danish PET/depression project: performance on Stroop's test linked to white matter lesions in the brain. *Psychiatry Res.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Feb 15;130(2):117-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15033182>.
26. Takeuchi H, Taki Y, Sassa Y, Hashizume H, Sekiguchi A, Nagase T, et al. Regional gray and white matter volume associated with Stroop interference: evidence from voxel-based morphometry. *Neuroimage.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Feb 1;59(3):2899-907. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21988892>.
27. Taylor SF, Kornblum S, Lauber EJ, Minoshima S, Koeppe RA. Isolation of specific interference processing in the Stroop task: PET activation studies. *Neuroimage.* [Clinical Trial Controlled Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1997 Aug;6(2):81-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9299382>.
28. Leung HC, Skudlarski P, Gatenby JC, Peterson BS, Gore JC. An event-related functional MRI study of the stroop color word interference task. *Cereb Cortex.* [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2000 Jun;10(6):552-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10859133>.



Revista Mexicana de Neurociencia, 2017; 18(4): 15-23
www.revmexneuroci.com

Diseño por:



**Design
Cortex**
designcortex.mx