



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"**

**"NIVELES SÉRICOS DE S100B COMO
MARCADOR BIOQUÍMICO DE
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA"**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER TITULO DE ESPECIALIDAD EN:

GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA:

DR. JOSÉ ALBERTO ESTRADAS TRUJILLO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ALDO TORRE DELGADILLO

Agosto 2015





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

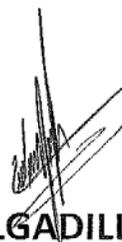
INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. SALVADOR ZUBIRÁN
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



DR. MIGUEL ÁNGEL VALDOVINOS DÍAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



DR. ALDO TORRE DELGADILLO
DIRECTOR DE TESIS

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

ÍNDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	6
MÉTODOS	8
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	9
RESULTADOS	9
DISCUSIÓN	10
CONCLUSIONES	13
RECONOCIMIENTOS	14
REFERENCIAS	14
TABLAS Y FIGURAS	17

Resumen

ANTECEDENTES: la encefalopatía hepática (EH) abarca un espectro de anomalías neuropsiquiátricas que se pueden observar en pacientes con insuficiencia hepática; los astrocitos son la célula principal encargada de la regulación de la homeostasis cerebral, éstos se activan posterior a un insulto dañino liberando S100 β .

OBJETIVOS: evaluar la asociación entre las concentraciones séricas de S100 β en pacientes con cirrosis hepática y encefalopatía hepática.

MATERIAL Y MÉTODOS: es un estudio transversal, se incluyeron 61 sujetos (15 individuos sanos y 46 pacientes con cirrosis hepática). La población de estudio fue dividida en 4 grupos: 1) pacientes sanos, 2) pacientes con cirrosis hepática sin EH, 3) pacientes con cirrosis con encefalopatía hepática mínima, y 4) pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática manifiesta.

RESULTADOS: los pacientes con EH (grupos 3 y 4) tuvieron edad más avanzada en comparación con el grupo 2 (**65 [59-71] and 66 [57-71] respectivamente vs. 53 [45-60], p=0.005**); los sujetos sanos (grupo 1) tuvieron más años de educación que los pacientes con cirrosis (**14 [6-19] vs. 9 [1-21], p=0.021**). S100 β , CFF y PHES fueron diferentes entre todos los grupos de estudio, específicamente en los valores de S100 β entre los grupos 1 y 2 (**0.05 [0.04-0.07] vs 0.11 [0.06-0.14]; p < 0.001**), y también entre los grupos 2 y 3 (**0.11 [0.06-0.14] vs 0.16 [0.13-0.23]; p < 0.016**); la mayor diferencia para S100 β se observó en el grupo 1 (**0.05ng/ml [0.04-0.07]**) comparado con el resto de los pacientes con cirrosis (**0.14ng/ml [0.098-0.198], p<0.001**). CFF mostró diferencias significativas entre los grupos 2 y 3 (**40 [39-42] vs36 [33-39] p < 0.001**). Hubo una correlación estrecha entre las

concentraciones séricas de S100 β y PHES en los pacientes con cirrosis hepática sin EH comparados con los pacientes con cirrosis sin EH mínima (r: -0.413, p 0.019).

CONCLUSIONES: las concentraciones séricas de S100 β son mayores en pacientes con cirrosis en comparación con los voluntarios sanos; estas concentraciones se mantuvieron más elevadas de acuerdo a la presencia de EH. Los resultados sugieren que un biomarcador sérico como S100 β pudiera ayudar a la identificación y caracterización correcta de los estados iniciales de EH.

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hepática (EH) refleja un espectro de anomalías neuropsiquiátricas que se observan en pacientes con insuficiencia hepática excluyendo otras causas de alteraciones neurológicas (1, 2). La encefalopatía hepática mínima (EHM) es el primer estadio del espectro clínico de la EH e incluye cambios sutiles en la función cognoscitiva y motora, así como patrones electroencefalográficos. En contraste a los pacientes con EH sintomática o manifiesta, los pacientes con EHM pueden no tener síntomas clínicos reconocibles de disfunción cerebral y requieren ser diagnosticados con base a pruebas neuropsicológicas (3). La prevalencia de la EHM en cirróticos con buena función hepática (Child A) es del 15%, mientras que en aquellos con estadios avanzados de cirrosis (Child B/C) puede alcanzar el 50%. (4). Hay varios mecanismos involucrados en la fisiopatología de la EH, sin embargo, la hiperamonemia juega un papel central. El edema de las células gliales astrocitarias ocurre si la carga de glutamina que se acumula progresivamente durante la detoxificación del amonio no se compensa por una disminución de otros osmolitos como el mioinositol (7), posteriormente se desarrolla un edema cerebral de bajo grado el cual se acompaña de un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, desencadenando múltiples modificaciones en proteínas y ARN y por tanto, alterando la función cerebral (8). Las anomalías asociadas en la homeostasis de los neurotransmisores cerebrales y la barrera hematoencefálica aún no se han caracterizado. Se han postulado diferentes moléculas como marcadores de daño al sistema nervioso central, algunas de ellas ligadas a daño astrocitario, pero

hasta la fecha aún no contamos con un marcador serológico que pueda ayudar al diagnóstico de encefalopatía hepática o encefalopatía hepática mínima.

S100 β es una proteína de 10.4 kDa que se sintetiza principalmente en el cerebro en las prolongaciones o pies perivasculares de los astrocitos, pertenece a la superfamilia de las proteínas fijadoras de calcio de bajo peso molecular del tipo EF-hand (9). Ésta proteína se metaboliza principalmente en el riñón y es excretada en la orina, su expresión en los diferentes grupos étnicos parece ser constante, no se han encontrado diferencias entre géneros, y no presenta variaciones circadianas (10). Aunque S100 β no es específica del sistema nervioso central, ésta se encuentra presente en el cerebro concentraciones mucho más altas que en otros tejidos (el 80 – 90% del total se encuentra en el cerebro), y por tanto, ésta proteína pudiera utilizarse como un marcador de daño cerebral temprano (9).

Los astrocitos son la clave en la homeostasis del SNC, son activados posterior al daño cerebral y en consecuencia liberan S100 β (11). Algunos estudios han demostrado que los niveles de S100 β se encuentran elevados en pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica con EH, esto puede reflejar un estadio temprano de cambios intracerebrales antes del desarrollo de edema cerebral franco (12,13). Por otra parte, se ha propuesto que las concentraciones séricas de S100 β pudieran predecir el desarrollo de EHM (14). Sin embargo, aún existe evidencia clara que asocie los niveles de S100 β a la presencia de EH.

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre las concentraciones séricas de S100 β en pacientes con cirrosis hepática y la presencia de encefalopatía hepática de bajo grado.

MÉTODOS

Se trata de un estudio analítico, transversal. Se invitaron a participar a voluntarios sanos y a pacientes con el diagnóstico de cirrosis hepática. Se confirmó la presencia de cirrosis mediante biopsia hepática, o la presencia de alteraciones típicas en los estudios de laboratorio, ultrasonido, y/o datos de hipertensión portal en el estudio endoscópico. Los criterios de exclusión fueron: uso de medicamentos psicoactivos, consumo de alcohol durante los 3 meses previos al inicio del estudio, presencia de insuficiencia renal, presencia de neumopatía crónica o alteraciones en SNC, insuficiencia cardíaca y desnutrición grave. En todos los pacientes se realizó una historia clínica, exploración física, así como los test *psychometric hepatic encephalopathy score* y *critical flicker frequency* (Hepatonorm Analyzer; R&R Medi-Business Freiburg GMBH, Freiburg, Germany) (PHES y CFF por sus siglas en inglés respectivamente). Los voluntarios sanos no presentaron ninguna alteración neurológica al examen físico.

La presencia de EH manifiesta fue diagnosticada clínicamente y clasificada acorde a los criterios de West Haven. La presencia de EHM fue identificada en pacientes sin datos de EH manifiesta, y con un score de PHES menor a -4 desviaciones estándar en comparación con los resultados esperados a población mexicana (15). Utilizando dichos criterios diagnósticos se formaron 4 grupos: 1) individuos sanos, 2) pacientes con cirrosis sin EH, 3) pacientes con cirrosis con EHM, y 4) pacientes con cirrosis con EH manifiesta. Se tomaron muestras sanguíneas de todos los sujetos después de un período de ayuno de 8 horas, se separó el plasma y se almacenó a -70° para su análisis posterior. S100 β fue medida mediante

ELISA (BioVendor, Candler, USA). Todas las pruebas fueron realizadas por duplicado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los resultados fueron expresados en medianas y rangos intercuartilares, con excepción de PHES en donde se utilizaron valores máximos y mínimos. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para comparar las diferencias entre grupos para cada una de las variables analizadas; la prueba de Mann-Whitney con ajuste de Bonferroni ($\alpha/k..0.016$) se utilizó para evaluar las diferencias entre pares de grupos. La prueba de Spearman fue utilizada para las correlaciones bivariadas. Se utilizaron curvas ROC para obtener un punto de corte para el valor de S100 β . Se tomó un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 21.0 (IBM, Armonk, NY).

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 61 sujetos (45 cirróticos y 16 individuos sanos). Las características demográficas y los años de educación para cada uno de los grupos están mostrados en la **Tabla 1**. Los pacientes con EH (grupos 3 y 4) tuvieron una edad mayor comparados con los sujetos sanos (66 [58.5-71] y 54 [45-62], respectivamente, $p=0.001$), mientras que los sujetos sanos (grupos 1) recibieron más años de educación en contraste a todos los pacientes con cirrosis (14 [9-16] vs 8.5 [6-14.5], $p=0.029$).

Los resultados de la evaluación psicométrica de EH se pueden observar en la **Tabla 2**, y en la **Figura 1** se muestra la distribución de los valores séricos S100 β

con respecto a cada grupo de estudio. Los valores de S100 β fueron diferentes entre todos los grupos, y las diferencias se mantuvieron significativas entre los grupos 1 y 2 ($p < 0.001$), y también entre los grupos 2 y 3 ($p = 0.016$), pero no entre los grupos 3 y 4. En los pacientes cirróticos con EH los valores de S100 β fueron mayores que en los pacientes sin EH (0.18 [0.14-0.28] vs 0.11 [0.06-0.14] ng/ml, $p < 0.001$).

En la población total, S100 β mostró tener una correlación moderadamente fuerte con CFF ($\rho = -0.516$, $p < 0.001$) y PHES ($\rho = -0.624$, $P < 0.001$). En el subgrupo de pacientes con cirrosis, S100 β mostró correlaciones moderadas con PHES ($\rho = -0.528$, $P < 0.001$), así como con las escalas de Child-Pugh ($\rho = -0.515$, $p < 0.001$), y MELD ($\rho = -0.440$, $p < 0.001$), pero no con CFF ($\rho = 0.240$, $p = 0.108$).

Las curvas ROC mostraron que un valor de corte de S100 β > 0.13 ng/mL fue el mejor para el diagnóstico de EHM y EH, con una sensibilidad del 83.3% y una especificidad del 63.6%. El área bajo la curva fue de 0.801 ($p < 0.0001$).

DISCUSIÓN

La EH y la EHM se asocian a una disminución en la calidad de vida, a un pobre desempeño laboral, y los pacientes tienen riesgo de manejar maquinaria y vehículos motores debido a accidentes (18, 19, 20, 21). Los pacientes con cirrosis y EHM tienen mayor riesgo de presentar episodios de EH manifiesta comparados con aquellos pacientes con cirrosis sin EHM (incidencia de 56% para aquellos con EHM vs. 8% para aquellos sin EHM a un seguimiento de 3 años (22)). Por otra parte, la EHM se asocia a una disminución en la supervivencia, y por tanto debe ser

considerada dentro del espectro de las complicaciones que definen una cirrosis hepática descompensada (23). Es desconocido si el tratamiento de la EHM puede prevenir episodios de EH o mejorar la sobrevida, pero en teoría la identificación temprana de la EHM seguida de adecuado tratamiento debería traducirse en una mejor calidad de vida y tener un impacto favorable en el pronóstico de éstos pacientes. Los estudios psicométricos son de elección para el diagnóstico de EHM, y dado que el resultado final del PHES se ajusta a la edad y años de estudio, las diferencias de éstas dos variables no influyeron en los resultados de nuestra población de estudio.

S100 β no es completamente específica para el SNC, pero esta presente en el cerebro en concentraciones mucho mayores que en otros tejidos (el 80 – 90% del almacenamiento total se encuentra en el cerebro), por tal motivo esta proteína puede utilizarse como marcador de daño cerebral (9). Otros sitios donde se ha identificado la síntesis de S100 β son: tejido adiposo (24), tumores dermatológicos y melanoma (25, 26) y linfocitos T (27). S100 β es secretada y activada por los astrocitos, el mecanismo de secreción es desconocido pero se ha reportado que su expresión se estimula por la interleucina-1 y por el AMP cíclico. Los efectos dependen del grado de concentración, siendo neurotróficos a niveles bajos (nanomolares) y neurotóxicos a niveles altos (micromolares) (9). Niveles nanomolares de S100 β producen un efecto estimulador en los astrocitos, produciendo proliferación glial in vitro (28). S100 β se acumula en el espacio extracelular posterior a la muerte del astrocito o desintegración celular secundaria a daño en el parénquima. En estas circunstancias, las concentraciones de S100 β

pueden encontrarse en el rango micromolar y volverse tóxicas. Lo anterior ha originado la hipótesis de que la acumulación extracelular de S100 β en el daño cerebral en evolución puede, en combinación con otros factores, producir un cambio en sus atributos neuronales de protector a dañino (9).

Encontramos diferencias significativas en las concentraciones séricas de S100 β entre voluntarios sanos y pacientes con cirrosis. Por otra parte, en pacientes con cirrosis, los niveles de S100 β aumentaron en la presencia de EHM y EH manifiesta. La correlación entre S100 β y PHES indica que a puntajes bajos de PHES, los cuales indican un mayor grado de EH, existe una concentración mayor de S100 β en suero. Lo anterior sugiere una permeabilidad aumentada de la barrera hematoencefálica junto con el deterioro cognitivo progresivo de la EH, lo que determinaría un "escape" de S100 β hacia la circulación pero también una mayor exposición cerebral al amonio, produciendo activación y edema astrocitario. Todos estos cambios (activación astrocitaria, edema astrocitario, y el aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica) parecen estar presentes en los pacientes con cirrosis, y más aún, parecen ser más notorios en la presencia de EHM y EH. Sin embargo, nuestros resultados sugieren que aún en la ausencia de EH manifiesta y EHM, los pacientes con cirrosis se encuentran en un estado de activación y edema astrocitario y tienen mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica. La adaptación cerebral al daño producido por el amonio durante los estadios iniciales de la cirrosis y la hipertensión portal pueden constituir una condición regulatoria que prevenga que desarrollo de EHM o EH manifiesta (29, 30, 31). Nuestro entendimiento acerca de los mecanismos celulares que producen disfunción astrocitaria y neurotoxicidad es limitada, y es poco claro si la disrupción

de la barrera hematoencefálica sea clave en la patogénesis de la EH, o una consecuencia inevitable de la misma. Se necesitan más estudios para comprender de mejor manera el rol de S100 β en el origen y perpetuación de la EH en los pacientes con cirrosis.

Cuando comparamos los pacientes con cirrosis con EH y EHM encontramos que S100 β pudo diferenciar ambos grupos de pacientes con precisión adecuada, mostrado por un área bajo la curva de 0.801. Por otra parte, S100 β correlacionó con las pruebas neuropsicométricas y con las escalas de función hepática (MELD y Child-Pugh), confirmando su posible rol en la evaluación de EH. Nuestros resultados sugieren que S100 β puede ser útil en el diagnóstico de EH, ayudando a precisar los distintos escenarios clínicos donde el diagnóstico de EH no es claro debido a cambios sutiles en el comportamiento, presencia de grado educativo alto, o cuando hay coexistencia de otras anormalidades psiquiátrica como la depresión.

CONCLUSIONES

Las concentraciones séricas de S100 β son mayores en pacientes con cirrosis en comparación a voluntarios sanos. Las concentraciones se mantuvieron progresivamente más altas de acuerdo a la presencia de EHM o EH manifiesta. Los resultados sugieren la presencia de disfunción astrocitaria, y probablemente también una disrupción de la barrera hematoencefálica que presentan los pacientes con cirrosis que parece ser más grave y progresiva en la presencia de EH. S100 β mostró diferencias entre los pacientes con cirrosis sin EH manifiesta y con EHM, lo que sugiere su utilidad para identificar pacientes con EHM.

Reconocimientos

Los autores agradecemos al Dr. Norberto Chávez por su asistencia en el trabajo.

Referencias

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. *Hepatic Encephalopathy-Definition, Nomenclature, Diagnosis, and Quantification: Final Report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998*. *Hepatology* 2002;35:716-721.
2. Torre A. Update in the physiopathology and diagnosis of hepatic encephalopathy. [Article in Spanish]. *Rev Invest Clin* 2008; 60 (4): 321-331.
3. Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal Hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *Journal of Hepatology* 2005; 42:S45-S53.
4. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WCJ, Krabbe P, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000; 32:748-753.
5. Quero JC, Hartmann IJC, Meulstee J, Hop WCJ, Schalm SW. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neurophysiological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology* 1996; 24:556-560.
6. Rikkers L, Jenko P, Rudman D, Freides D. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology* 1978; 75:462-469.

7. Cordoba J, Gottstein J, Blei AT. Glutamine, myo-inositol, an organic brain osmolytes after portocaval anastomosis in the rat: implications for ammonia-induced brain edema. *Hepatology*. 1996; 24(4):919-23.
8. Häussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut*. 2008; 57:1156-1165.
9. Sen J, Belli A. S100B n Neuropathologic States: The CRP of the Brain?. *Journal of Neuroscience Research*. 2007; 85:1373-1380.
10. Ikeda Y, Umemura K. Analysis of reference values of serum s100b concentrations of Japanese adults. *Rinsho Byori*. 2005; 53(5):395-399.
11. Petzold A, Keir G, Lim D, Smith M, Thompson EJ. Cerebrospinal fluid (CSF) and serum S100B: release and wash out pattern. *Brain Res Bull*. 2003; 61:281-285.
12. Strauss GI, Christiansen M, Moller K, Clemmesen JO, Larsen FS, Knudsen GM. S-100b and Neuron-Specific Enolase in Patients UIT Fulminant Hepatic Failure. *Liver Transplantation*. 2001; 7(11):964-970.
13. Isobe-Harima Y, Terai S, Segawa M, Uchida K, Yamasaki T, Sakaida I. Serum S100b (astrocyte-specific protein) is a useful marker of hepatic encephalopathy in patients with fulminant hepatitis. *Liver Int*. 2008 No 146-147.
14. Wiltfang J, Nolte W, Otto M, Wildberg J, Van E, Figulla HR, et al. Elevated Serum Levels of Astroglial S100b in Patients with Liver Cirrhosis Indicate Early and Subclinical Portal-Systemic Encephalopathy. *Metabolic Brain Disease*. 1999; 14(4):239-251.
15. Duarte-Rojo A, Estradas J, Hernández-Ramos R, Ponce-de-León S, Córdoba J, Torre A. Validation of the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES) for identifying patients with minimal hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci*. 2011(10):3014-23.
16. Curran S, Wattis J. Critical flicker fusion threshold: a potentially useful measure for the early detection of Alzheimer's disease. *Hum Psychopharmacol* 2000; 15:103-112.

17. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Haussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *HEPATOLOGY* 2002;35:357-366.
18. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramírez M, Rey R, et al. Value of the Critical Flicker Frequency in patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *HEPATOLOGY* 2007;45(4): 879-885.
19. Groeneweg M, Quero JC, DeBruijn I, Hartmann IJ, Essink-bot ML, Hop WC, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *HEPATOLOGY* 1998;28:45-49.
20. Wein C, Kock H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *HEPATOLOGY* 2004;39:739-745.
21. Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhosis with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2001; 16:37-41.
22. Hartmann IJC, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WCJ, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2029-2034.
23. Amodio P, del Piccolo F, Marchetti P, Angeli P, Iemmolo R, Caregaro L, et al. Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology* 1999; 29:1662-1667.
24. Hidaka H, Endo T, Kawamoto S, Yamada E, Umekawa H, Tanabe K, et al. Purification and characterization of adipose tissue S-100b protein. *J Biol Chem.* 1983; 258(4):2705-2709.
25. Cocchia D, Michetti F, Donato R. Immunochemical and immunocytochemical localization of S-100 antigen in normal human skin. *Nature.* 1981; 294:85-87.
26. Kindblom LG, Lodding P, Rosengren L, Baudier J, Haglid K. S-100 protein in melanocytic tumors. An immunohistochemical investigation of benign and malignant melanocytic tumors and metastases of malignant melanoma and a characterization of the antigen in comparison to human brain. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* 1984; 92(4):219-230.

27. Takahashi K, Isobe T, Ohtsuki Y, Sonobe H, Yamaguchi H, Akagi T. S-100 protein positive human T-lymphocyte. *Am J Clin Pathol.* 1985; 83:69-72.
28. Selinfreund RH, Barger SW, Pledger WJ, Van Eldik LJ. Neurotrophic protein S100 beta stimulates glial cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991; 88:3554-3558.
29. Marchi N, Cavaglia M, Fazio V, Bhudia S, Hallene K, Janigro D. Peripheral markers of blood-brain barrier damage. *Clinica Chimica Acta* 342 (2004) 1-12.
30. Kapural M, Krizanak-Bengez Lj, Barnett G, Perl J, Masaryk T, Apollo D, et al. Serum S-100B as a possible marker of blood-brain barrier disruption. *Brain Res* 2002;940/1-2:102-4.
31. Kanner AA, Marchi N, Fazio V, Mayberg MR, Koltz MT, Siomin V, et al. Serum S100beta: a noninvasive marker of blood brain-brain barrier function and brain lesions. *Cancer.* 2003; 97(11):2806-13.

Tablas y Figuras

TABLA 1. Características demográficas de la población

	Grupo 1 (Voluntarios Sanos)	Group 2 (CH sin EH)	Group 3 (CH + EHM)	Group 4 (CH + EH)	Total
N	15	22	10	14	61
Género (M/F)	(8/7)	(11/11)	(6/4)	(9/5)	(34/27)
Edad	51.5 (46-64.5)	53 (45-60)	65.5 (59-71.5)	66 (57-71)	59 (50-66.7)
Años de estudio	14 (6-19)	12 (6-16)	6 (4-9.7)	9 (6-16)	10 (6-16)
Etiología principal (%)	--	HCV (34%)	HCV (40%)	HCV (66%)	HCV (34.4%)
Escala MELD	--	9.5 (8.5-11.5)	10 (7.7-15.2)	11.5 (10-17.5)	10 (9-14)
Child-Pugh (puntos)	--	7 (6-8)	7.5 (6-9)	10 (8-12)	8 (7-9)
Sodio sérico	--	136 (129-143)	135 (126-139)	138 (122-141)	136 (122-143)
Amonio	--	179 (113.5-224)	217 (194-250)	134 (95-277)	196 (124.5-250)

(F= femenino; M= masculino; CH= cirrosis hepática; EHM= Encefalopatía Hepática Mínima; EH= Encefalopatía Hepática)

TABLA 2. Evaluación psicométrica

	Grupo 1 (Sanos)	Grupo 2 (CH sin EH)	Grupo 3 (CH + EHM)	GRupo 4 (CH + EH)
CFF*	45 (43-48)	40 (39-42)	36 (33-39)	36 (35-40)
PHES*	0 (-5 a 1)	-2 (-4 a 0)	-9 (-13 a -5)	-9.5 (-12 a -3)

(CFF: critical flicker frequency; PHES: psychometric hepatic encephalopathy score; CH: Cirrosis Hepática;

EH: Encefalopatía Hepática; EHM: Encefalopatía Hepática Mínima)

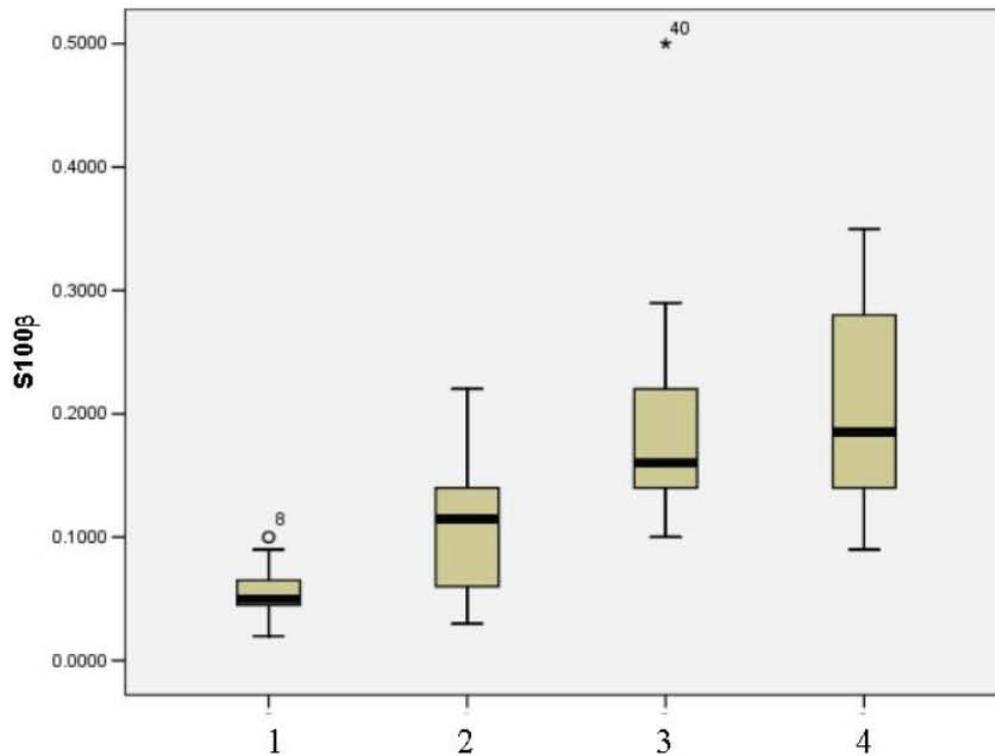


Figura 1. Concentraciones séricas de S100β (ng/ml) entre grupos: 1) individuos sanos (0.05 [0.04-0.07]), 2) Cirrosis sin EH (0.11 [0.06-0.14]), 3) Cirrosis con EHM (0.16 [0.13-0.23]), 4) Cirrosis con EH manifiesta (0.18 [0.14-0.28]). Grupo 1 vs. grupo 2 $p < 0.001$; grupo 2 vs grupo 3 $p < 0.016$; grupo 3 vs 4 $p=0.508$. Individuos sanos vs. Todos los grupos (0.14 [0.098-0.198]) $p < 0.001$.
EH: encefalopatía hepática; EHM: encefalopatía hepática mínima.

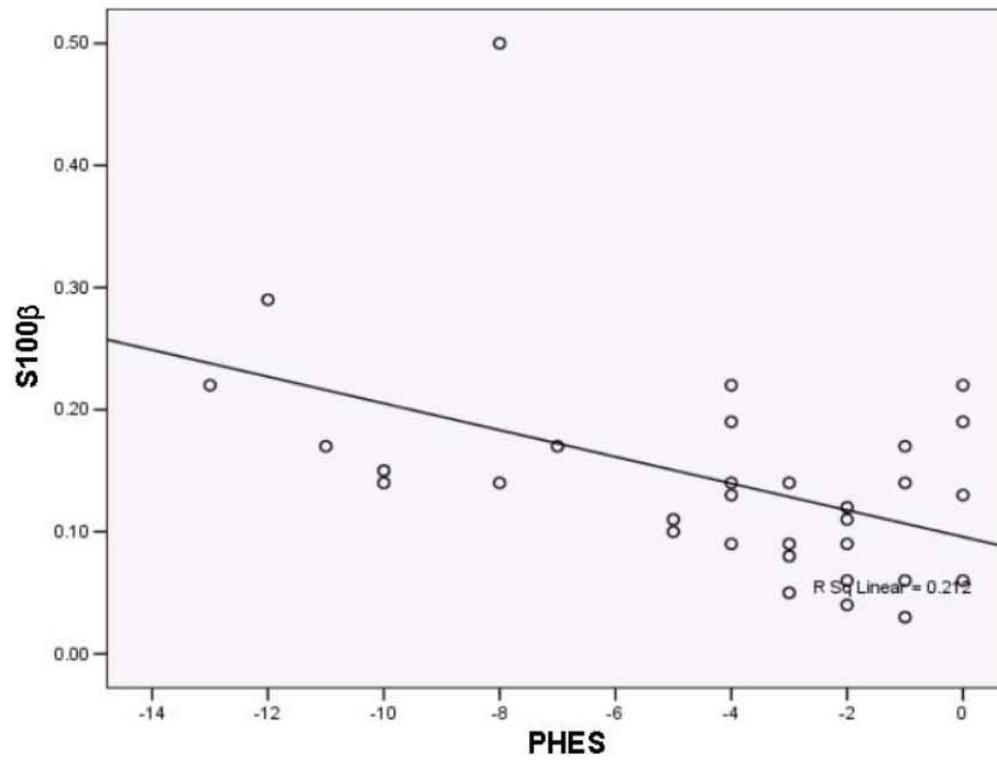


Figura 2. Correlación de S100β y PHES entre los pacientes con cirrosis sin EHM y con EH manifiesta (r: -0.413, p 0.019).