



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**Facultad de Medicina**  
**División de Posgrado**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**Unidad Médica de Alta Especialidad**  
**Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"**  
**Centro Médico Nacional "La Raza"**

**Tesis**

**"CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS Y DE LÍQUIDO  
CEFALORRAQUÍDEO DE LA PROTEÍNA TAU EN PACIENTES CON ESTADO  
EPILEPTICO CONVULSIVO NO REFRACTARIO, REFRACTARIO Y  
SUPERREFRACTARIO"**

Para obtener el grado de Médico Especialista en  
**NEUROLOGÍA CLÍNICA**

**Presenta**

Dr. Marco Antonio Alvarado García

**Asesores de tesis**

Dra. Martha Leticia Hernández Juárez

Dr. Máximo León Vázquez

**Ciudad de México noviembre 2023**



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.

# HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS.

---

**Dr. Leticia Martha Hernández Juárez**  
**Jefe de servicio del Departamento de Neurología**  
**Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”**  
**Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS**

---

**Dr. Máximo León Vázquez**  
**Adscrito al departamento de Neurología**  
**Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”**  
**Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS**  
**Asesor de tesis**

**Sandra Adela Orozco Suarez**  
**Unidad de Investigación en Enfermedades Neurológicas, Hospital de**  
**Especialidades, CMN Siglo XXI, IMSS**  
**Asesor de tesis**

---

**Dr. Marco Antonio Alvarado García**  
**Médico residente de tercer año de la Especialidad de Neurología clínica**  
**Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”**  
**Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS**

**No. De Registro R-2021-3501-113**

## ÍNDICE.

<b>CARÁTULA.....</b>	<b>1</b>
<b>HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS.....</b>	<b>2</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>11</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>13</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>16</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>18</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>19</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>21</b>

## RESUMEN

**Título:** Correlación entre los niveles de proteína tau en suero y líquido cefalorraquídeo en pacientes con estado epiléptico convulsivo no refractario, refractario y superrefractario.

**Objetivo:** Analizar la correlación entre los niveles de proteína Tau en suero y líquido cefalorraquídeo en pacientes con estado epiléptico convulsivo no refractario, refractario y superrefractario.

**Material y métodos:** estudio observacional, transversal, prospectiva y analítica; en sujetos ingresados en el Hospital Especialidades CMN La Raza, en 6 meses. Se tomaron muestras de líquido cefalorraquídeo y sangre horas después del ingreso hospitalario y postconvulsión, cumpliendo la definición de estado epiléptico convulsivo no refractario, refractario y superrefractario. Usamos el método Western Blot; Se utilizó una prueba de comparación para muestras independientes entre los tres grupos con la prueba de Kruskal-Wallis y también se utilizó una correlación de Spearman entre los niveles séricos de proteína Tau con líquido cefalorraquídeo.

**Resultados:** Se evaluaron un total de 9 pacientes, de los cuales 3 pacientes (33,3%) presentaron estado epiléptico convulsivo no refractario, 3 pacientes (33,3%) refractario y 3 pacientes (33,3%) superrefractario; 5 pacientes eran mujeres y 4 hombres (edad media 41,2 años). La comparación de LCR y suero Tau.t/ALB-VDI/V (medida de albúmina de valor de densidad integrada) de las categorías de estado epiléptico convulsivo no fue significativa, con un valor de  $p= 0,63$ . Finalmente, las correlaciones entre LCR Tau-t/ALB-VDI/V y Suero Tau-t/ALB-VDI de los 9 pacientes fue  $p: 0,516$

**Conclusiones:** Los hallazgos indican que no existe una correlación significativa entre el LCR y la proteína Tau sérica total, sin embargo, requieren confirmación en estudios futuros en cohortes más grandes de estado epiléptico convulsivo.

**Palabras clave:** proteína tau, estado epiléptico convulsivo no refractario, refractario y superrefractario.

## ABSTRACT

**Title:** Correlation between serum and cerebrospinal fluid levels of tau protein in patients with non-refractory, refractory, and super-refractory convulsive status epilepticus.

**Objective:** Analyze the correlation between serum and cerebrospinal fluid levels of Tau protein in patients with non-refractory, refractory, and super-refractory convulsive status epilepticus.

**Material and methods:** We carry out observational, cross-sectional, prospective and analytical clinical research; in patients admitted to the Hospital La Raza Specialty Medical Center, for a period of 6 months. Cerebrospinal fluid and blood samples were taken hours after hospital admission and after seizures, once the patient was stable and seizure-free, meeting the definition of non-refractory, refractory, and super-refractory convulsive status epilepticus. We use the Western Blot method; A multivariate inferential descriptive statistical analysis was performed with a comparison test for independent samples between the three groups with the Kruskal-Wallis test and we also used a Spearman correlation between serum levels of Tau protein with cerebrospinal fluid

**Results:** A total of 9 patients were evaluated, of which 3 patients (33.3%) presented non-refractory convulsive status epilepticus, 3 patients (33.3%) refractory, and 3 patients (33.3%) super-refractory; 5 patients were women and 4 men (mean age 41.2 years). The comparison of CSF and serum Tau.t/ALB-VDI/V (integrated density value albumin measurement) of the convulsive status epilepticus categories was not significant, obtaining a value of  $p = 0.63$ . Finally, the correlation between CSF Tau-t/ALB-VDI/V and Serum Tau-t/ALB-VDI of the 9 patients was: 0.516

**Conclusions:** Findings indicate that there is no significant correlation between CSF and serum total Tau protein, however they require confirmation in future studies in larger convulsive status epilepticus cohorts.

**Key Words:** Tau protein, non-refractory, refractory, and super-refractory convulsive status epilepticus.

## INTRODUCCIÓN

El estado epiléptico se define como una convulsión que persiste durante al menos 5 minutos o como una serie de convulsiones entre las cuales los pacientes no se recuperaron clínicamente. <sup>(1)</sup> El estado epiléptico refractario se define como estado epiléptico persistente después de la administración de dos medicamentos anticonvulsivos. <sup>(1)</sup> Las definiciones operativas basadas en los umbrales de duración de las convulsiones son las más utilizadas: 5 minutos para las convulsiones tónico-clónicas, 10 minutos para las convulsiones focales con alteración de la conciencia. La EE superrefractario (SRSE) consiste en convulsiones en curso que persisten durante  $\geq 24$  horas a pesar de la terapia de tercera línea con tratamiento anestésico, o cuando las convulsiones resurgen en el intento de destete anestésico. <sup>(1)</sup>

El último escenario se conoce como RSE de nueva aparición (NORSE) y comúnmente se desencadena por causas infecciosas, autoinmunes y paraneoplásica. El síndrome de epilepsia relacionada con infección febril (FIRE) es una subcategoría de NORSE que consiste en RSE que ocurre en estrecha relación temporal con una enfermedad febril (entre 24 horas y 2 semanas) antes del inicio de SE. La RSE prolongada (PRSE) es SE que persiste durante 7 días a pesar del tratamiento adecuado, pero sin el uso de agentes anestésicos. Esto puede ocurrir en el contexto de convulsiones focales repetitivas sin generalización, cumpliendo así los criterios de PRSE, SRSE prolongado (PSRSE) es SRSE que persiste durante 7 días, incluida la necesidad continua de anestésicos. <sup>(1)</sup> SE no convulsivo (NCSE) se puede definir como SE con o sin alteración de la conciencia y sin fenómenos motores evidentes. <sup>(1)</sup>

La incidencia de EE sigue una curva en forma de U con respecto a la edad del paciente, con mayor frecuencia de ocurrencia entre niños de 0 a 4 años y adultos mayores de 60. La mortalidad estimada a los 30 días es del 21%, pero supera el 30% en todos los grupos de edad en el período de 10 años posterior a un

episodio de estado epiléptico y se extiende del 24,5% al 37,9% en los casos refractarios <sup>(1)</sup>. Sobre un estudio realizado en el 2016 en el Hospital CMN Siglo XXI, el síntoma inicial del estado epiléptico más común fueron las crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, durando más de 5 minutos en un 68%; también las alteraciones del estado de alerta, como somnolencias o estupor, fueron signos orientadores de la enfermedad en un 20% de los casos.

Concluyendo en este mismo artículo que la mortalidad del estado epiléptico no refractario es del 20%, del refractario y el superrefractario oscila entre el 20 al 48%. <sup>(2)</sup> La estratificación temprana del riesgo de mortalidad de un paciente o un resultado funcional deficiente es importante para orientar las decisiones respecto al tratamiento. El pronóstico del EE está relacionado con dos aspectos: primero, la atención oportuna y control inicial, y segundo, relacionado con las características propias del EE. Para el primer aspecto, la adecuada atención se relaciona con la duración y el control o resolución del EE. Por otro lado, existen variables no modificables como la edad de paciente, los antecedentes familiares y personales, el tipo de crisis y la refractariedad del EE. <sup>(3)</sup>

Ha sido descrita una escala para la evaluación de la gravedad del estado epiléptico (STESS). Este instrumento fue publicado en el año de 2006, el cual incluye cuatro variables clínicas ponderadas para el médico en el momento de la presentación, nivel de conciencia antes de la instauración de tratamiento, tipo de convulsión, edad e historia de convulsiones previas, lo que traduce un puntaje ponderado del 0 a 6. <sup>(4)</sup> Un STESS de 0 a 2 tiene un valor predictivo negativo sólido para un desenlace fatal, lo que lo convierte en un predictor fiable de la supervivencia del paciente. Sin embargo, el valor predictivo positivo de mortalidad para puntuaciones entre 3 y 6 es bastante bajo. <sup>(5)</sup>

Actualmente, el pronóstico en EE se limita a unas pocas puntuaciones clínicas. La investigación futura debe integrar biomarcadores clínicos, genéticos y epigenéticos, metabólicos, inflamatorios y estructurales en modelos de pronóstico para abordar la "medicina personalizada" en el pronóstico de los resultados después de la EE. <sup>(6)</sup>

Hoy en día el uso de biomarcadores en el LCR cada vez se vuelve más necesario para predecir el daño axonal como neuronal en pacientes con estado epiléptico convulsivo y no convulsivo y es utilizado en la investigación clínica, encontrando elevación de determinadas proteínas como la tau total (T-tau) y la tau fosforilada (p-tau). Esta descrito en estudios experimentales de cohorte y retrospectivo la alta mortalidad y daño neurológico asociada a la elevación de esta proteína. <sup>(7)</sup>

Los posibles biomarcadores han ganado atención, especialmente aquellos fácilmente medibles en la mayoría de los hospitales, como la proteína C reactiva (PCR). Recientemente se realizó un estudio, donde se buscó determinar si los niveles iniciales de PCR están asociados con la mortalidad hospitalaria y el resultado del alta funcional en EE, donde se encontró que la actividad convulsiva en curso aumenta la PCR incluso en ausencia de infecciones entre los pacientes con EE, niveles iniciales más altos de PCR podrían correlacionarse con un mayor tiempo en la EE antes de la presentación hospitalaria y en consecuencia, con un mayor riesgo de refractariedad al tratamiento, porque las convulsiones se vuelven más difíciles de interrumpir cuanto más tiempo persisten. <sup>(8)</sup> Tau es una proteína que se encuentra principalmente en los axones neuronales asociada a los microtúbulos, observando que cuando es dañado éste, es liberado a líquido cefalorraquídeo aumentando sus niveles, encontrándolo en dos isoformas: tau total y tau fosforilada. <sup>(9)</sup>

Se ha observado en diversos estudios que la proteína t-tau fue el marcador más sensible de daño neuronal, encontrando que solo t-tau se correlacionó con la duración de estado epiléptico. Y el estado fosforilado de tau (p-tau) se relacionó más con enfermedades neurodegenerativas con enfermedad de Alzheimer, demencias frontotemporales, entre otras. <sup>(10)</sup>

En diversos estudios realizados se encontraron los niveles de proteína Tau total como la mediana en 163.1 pg/ml y p-tau 39.6 pg/ml en LCR mediante ELISA.

Tomando como referencias de T-tau mayor de 400pg/ml en paciente mayores de 60 años considerado anormal y en paciente menores de 60 años 300pg/ml. <sup>(3)</sup>

Por lo tanto, los niveles elevados de tau en el LCR después de una convulsión podrían marcar un peor pronóstico, y es importante valorar si nos dirige a una causa identificada.<sup>(3)</sup> El estado epiléptico refractario requiere fármacos anestésicos y puede provocar lesión cerebral con alteraciones moleculares y celulares como inflamación y lesión astrogial que podrían inducir secuelas neurológicas y un mayor desarrollo de la epilepsia.<sup>(11)</sup> Además de la proteína Tau, durante el estado epiléptico, ocurren cambios moleculares y celulares: la muerte neuronal liberando sustancias como la enolasa específica de neuronas y neuroinflamación con producción de citocinas. La barrera hematoencefálica se rompe; la albúmina puede empeorar el proceso inflamatorio y los leucocitos pueden ser atraídos. Todos estos procesos dan como resultado gliosis que puede identificarse mediante análisis GFAP y S100-B. <sup>(11)</sup>

Se han identificado diversos biomarcadores como las interleucinas para estado epilépticos refractarios principalmente de nuevo inicio y asociado a síndromes febriles, provocando muerte neuronal produce aumento de citocinas y quimiocinas. encontrando en LCR Y sangre. IL-1B- IL-6 CRP. <sup>(11)</sup> Describiendo otros biomarcadores importantes como daño neuronal en el estado epiléptico encontramos el aumento de lactato en LCR, si están altos los niveles nos habla de mayor mortalidad y morbilidad, la lesión neuronal aguda por pérdida de proteínas séricas secundarias a la disfunción de la barrera hematoencefálica midiéndose con la relación de LCR de proteínas y la albumina sérica. <sup>(11)</sup>

La lesión axonal aguda cuenta con 2 biomarcadores: proteína TAU (proteína asociada a los microtúbulos fosforilados) y polipéptido ligero del neurofilamento (NFL), encontrando elevación de ambos en casos de estado epiléptico refractario, relacionándose con la duración del EE y secuelas posteriores. Fueron altos los niveles en pacientes tratados con propofol (induce la fosforilación del TAU). <sup>(11)</sup>

Es bien sabido que la pérdida de células, astrogliosis, brotación y desmielinización ocurren después del estado epiléptico. La presencia de alteraciones de la mielina en condiciones patológicas humanas asociadas con convulsiones y epilepsia se ha informado en estudios en humanos centrados principalmente en imágenes de resonancia magnética (MRI) y análisis neuropatológicos. Con el objetivo de conocer el uso de biomarcadores para el daño axonal y neuronal en pacientes con estado epiléptico convulsivo <sup>(12)</sup>

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio de investigación de tipo observacional, analítico, prospectivo y transversal en el Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS en la CMDX, en un periodo de evaluación de seis meses (01- enero - 2022 a 30 – julio- 2022). Incluyendo pacientes mayores de 18 años, que cumplan criterios de estado epiléptico convulsivo según las guías ILAE 2015 (Anexo 3). Se dividieron en tres grupos según sus definiciones operativas: estado epiléptico convulsivo (grupo control), estado epiléptico convulsivo refractario y estado epiléptico convulsivo superrefractario.

Se tomaron muestras de líquido cefalorraquídeo y sangre en las primeras 72 horas después del ingreso hospitalario y después de las convulsiones, una vez que el paciente se encontraba estable y libre de convulsiones, cumpliendo la definición de estado epiléptico convulsivo no refractario, refractario y superrefractario. Posterior se usó de la escala de STESS al ingreso hospitalario ya sea al paciente o familiar según las condiciones clínicas. El tipo de muestro es no aleatorio por conveniencia al ser un estudio piloto.

Se recolectaron los datos de los expedientes de los pacientes con el diagnóstico de estado epiléptico convulsivo con la toma de muestra para la determinación sanguínea y de líquido cefalorraquídeo de proteína tau, tomando en cuenta los criterios de inclusión, exclusión y no inclusión, por medio de la hoja de Recolección de Datos (Anexo 1), se describió las características demográficas clínicas y paraclínicas del expediente de cada paciente. que fue procesada en la unidad de investigación en enfermedades neurológicas del IMSS, realizando una medición de la proteína Tau total por medio de Western Blot.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo con medidas de tendencia central (Media y desviaciones estándar, mediana, rangos, frecuencia y porcentajes), dependiendo de la distribución de los datos obtenidos. Derivado de este análisis descriptivo se realizó una estadística inferencial multivariada con prueba de

comparación para muestras independientes entre los tres grupos con una prueba ANOVA tipo Kruskal Wallis. En todos los casos se consideró significativa una  $p = 0 < a 0.05$ . Así mismo también se realizó una correlación de Spearman para analizar la correlación entre los niveles séricos de proteína Tau con el líquido cefalorraquídeo y la severidad del estado epiléptico medido por la escala STESS modificada. (Anexo 2). Los datos registrados se analizaron en el software estadístico SPSS versión 25.0

## RESULTADOS

Se evaluaron un total de 9 pacientes, de los cuales 3 pacientes (33,3%) presentaron estado epiléptico convulsivo no refractario, 3 pacientes (33,3%) refractario y 3 pacientes (33,3%) superrefractario; 5 pacientes eran mujeres y 4 hombres (edad media 41,2 años). La principal etiología en el 44,4% de origen autoinmune; El 33,3% de etiología estructural y el 22,2% de etiología metabólica. (TABLA 1) En cuanto a las comorbilidades evaluadas, 2 pacientes tenían antecedentes de epilepsia. (44,4%) con crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas, 33,3% crisis focales con alteración de la conciencia, 11,1% crisis focales sin alteración del estado de alerta y 11,1% crisis mioclónicas. El principal ritmo encontrado en el estudio del electroencefalograma estuvo relacionado con la presencia de actividad delta en un 55,6%. Los niveles de proteína Tau total sérico y en líquido cefalorraquídeo medidos con el método de Western Blot fueron expresados en decimales a través del valor de densidad integrada (Figura 1). Aquí tenemos una representación gráfica de los nueve pacientes, con las barras en negro que corresponde a LCR y las blancas a niveles séricos.

El nivel de absorción en bandas nos habla de la proteína respecto a su peso molecular. La mayoría se observa mayor en sangre, solo en el paciente 8 el LCR, la barra es más alta.

La comparación de LCR y suero Tau.t/ALB-VDI/V (medida de albúmina de valor de densidad integrada) de las categorías de estado epiléptico convulsivo no fue significativa, obteniendo un valor de  $p = 0,63$ . Finalmente, la correlación entre Tau-t/ALB-VDI/V en LCR y Tau-t/ALB-VDI en suero de los 9 pacientes fue  $p: 0,516$ . (TABLA 2).

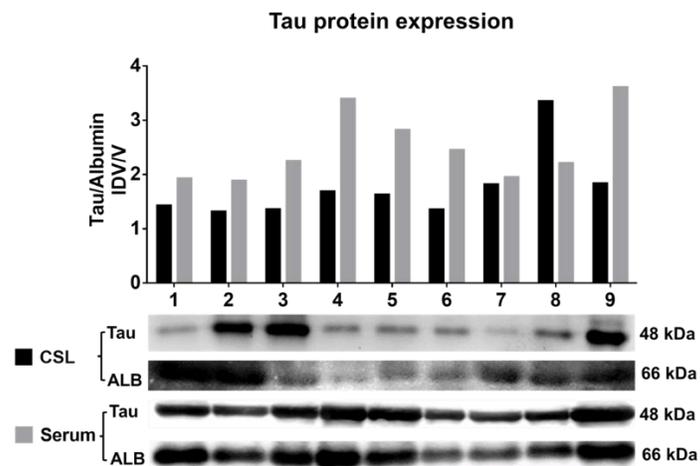
De igual manera se hizo una correlación de niveles de proteína tau de líquido cefalorraquídeo y sangre con la escala de severidad de STESS obteniendo correlaciones inversas y no significativas (TABLA 3).

**TABLA 1. Descripción de pacientes**

Pacientes	Edad	Genero	Estado Epiléptico	Etiología	IDV/V Tau-t/ALB LCR	IDV/V Tau-t/ALB Niveles séricos
1	65	F	No refractario	Metabólico	0.58	2.20
2	76	F	No refractario	Estructural	0.60	3.39
3	59	M	No refractario	Estructural	0.75	1.88
4	32	F	Superrefractario	Autoinmune	0.26	1.92
5	36	F	Superrefractario	Autoinmune	0.52	2.82
6	29	F	Superrefractario	Estructural	0.74	2.24
7	21	M	Refractario	Autoinmune	0.76	2.45
8	33	M	Refractario	Metabólico	0.75	3.60
9	20	M	Refractario	Autoinmune	0.44	1.95

\*\*VDI/V: valores de densidad integrado. Tau-t: Tau total, ALB: Albúmina

**FIGURA 1. Resultados de laboratorio sérico y en Líquido Cefalorraquídeo.**



Análisis con el método Western Blot de la expresión de la proteína Tau en muestras de LCR (columnas negras) y suero (columnas en blanco) de pacientes con estado epiléptico: no refractario, refractario y superrefractario.

**TABLA 2. Distribución del Coeficiente de Correlación de Spearman,**

			LCR Tau-t/ ALB-VDI/V	Suero Tau-t/ ALB-VDI/V
Spearman's rho	LCR Tau-t/ ALB- VDI/V	Correlation	1.000	.250
		Coefficient		
		Sig. (2-tailed)	.	.516
	Suero Tau-t/ ALB- VDI/V	N	9	9
		Correlation	.250	1.000
		Coefficient		
	Sig. (2-tailed)	.516	.	
	N	9	9	

**TABLA 3. Distribución del Coeficiente de Correlación de Spearman,  
Correlación entre proteína tau en LCR y suero y Escala de STESS**

**Distribución del Coeficiente de Correlación de Spearman, Correlación entre  
proteína tau en LCR y suero y Escala de STESS**

	Proteína Tau en LCR Y Suero	Escala de STESS
Rho de Spearman	<b>-.130</b>	<b>-.077</b>
Valor de p	.951	.806

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

\*\* LCR = Líquido cefalorraquídeo

\*\* STESS = Escala de gravedad del estado epiléptico

## DISCUSIÓN

Nuestros resultados indican que la proteína tau medida no puede contribuir a la predicción de resultados en las primeras etapas de un episodio de estado epiléptico. Teniendo en cuenta que la muestra es piloto y solo se obtuvieron de nueve pacientes. Hay literatura limitada sobre el abordaje de específicamente el resultado de proteína tau y estado epiléptico <sup>(10)</sup>, sin encontrar estudios que hayan medido la correlación de proteína tau en suero y líquido cefalorraquídeo. Hoy en día existen diferentes biomarcadores detectados en líquido cefalorraquídeo ya descritos y aprobados, <sup>(7)</sup> con la finalidad de mejorar el pronóstico en pacientes con estados epilépticos.

Estos datos indican que al analizar el grupo no refractario se encontró una correlación inversa con un coeficiente de correlación -0.5 en suero, pero la p no es estadísticamente significativa, y en los grupos de estado epiléptico refractario y superrefractario encontramos una correlación positiva entre niveles séricos y de líquido cefalorraquídeo con una p 0.66. Por otra parte, este estudio nos llevó a la observación de que la proteína tau se encuentra más elevada en paciente con estados epilépticos refractarios y superrefractario en comparación del grupo control (no refractarios), teniendo en cuenta que las etiologías que predominaron fueron las de origen autoinmune.

Muchas de las patologías que pueden conducir a estado epiléptico se acompañan de elevación de la proteína tau en su fase aguda, confirmando el hallazgo de niveles altos de proteína tau típicamente un peor pronóstico, como se demostró en otros artículos <sup>(7)</sup>. Existen estudios de cohorte donde se concluyó que los niveles altos de proteína tau en líquido cefalorraquídeo se asocian a pronóstico. <sup>(9,10,11)</sup>. Durante el 2015, un estudio realizado en el hospital NOCSAE en Italia, donde el corte de pacientes fue de 28 en estado epiléptico convulsivo, en un periodo de 7 años, observaron niveles elevado de proteína tau en líquido cefalorraquídeo, sin hacer correlación con niveles séricos ni con la duración del estado epiléptico <sup>(11)</sup>. Smith y cols, en el 2019 concluyeron en un estudio de cohorte que también puede estar asociado el aumento de proteína tau con la

epileptogenicidad ya que tiene una participación con la hiperexcitabilidad, y observaron que es importante ver el tiempo ya que influye para el acumulo de proteina tau.<sup>(9)</sup> En Finlandia en el año 2009, realizaron una correlación de Pearson de proteina tau total y fosforilada en pacientes con estados epilépticos, y concluyeron elevación de esta proteina en el líquido cefalorraquídeo en el contexto de diferentes etiologías.<sup>(10)</sup> Sin embargo, en nuestros modelos, no encontramos evidencia del impacto de la proteina tau en líquido cefalorraquídeo y niveles séricos. En la mayoría de los estudios fue realizado con diferentes métodos de laboratorios predominando el método ELISA, Nuestro estudio es el primero a nivel mundial realizado un método de Western Blot dando resultado expresado en valor de densidad integrada en relación con la albúmina.

De acuerdo Madzar D y coautores los niveles altos iniciales de proteina c reactiva se asocian con un peor resultado en estado epiléptico, después del ajuste por predictores de resultado bien establecidos como la escala de STESS<sup>(8)</sup>. No existe un estudio mexicano con evaluaciones de biomarcadores pronósticos en relación con las escalas pronosticas. En nuestro estudio no hubo correlación entre los niveles de proteina tau y la escala de mortalidad STESS, y la muestra no formaba parte de un modelo de regresión multivariado, lo que limita la comparabilidad con nuestros hallazgos.

Las limitaciones de nuestro estudio fue el diseño observacional de un solo centro. De igual manera el tiempo de evaluación en el periodo de 6 meses ya que los pacientes son referidos de manera tardía para la evaluación de la proteina tau el líquido cefalorraquídeo y suero. Con respecto al tiempo de inicio del estado epiléptico, no podemos descartar con certeza que hubo individuos con estado prolongado no detectado antes de la presentación en el hospital que se incluyeron erróneamente en la población de estudio, lo que puede haber afectado los hallazgos de nuestro estudio. Al igual que no hubo información sobre el tiempo que influye para el acúmulo de proteina tau.

## **CONCLUSIONES**

En este estudio encontramos que en pacientes con estado epiléptico convulsivo refractario y superrefractario, los niveles de proteína tau en líquido cefalorraquídeo y suero se elevan en diferentes etiologías en comparación con sujetos sanos, sin embargo, nuestros hallazgos no mostraron correlación que represente a la proteína tau como biomarcador establecido de daño neuronal.

En conclusión, el diseño del estudio es limitado y no permite establecer decisiones terapéuticas ni pronósticas. Creemos que nuestros resultados preliminares exhortan a la ampliación de la muestra ameritando mayores estudios tanto con fines clínicos como de investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ameli PA, Ammar AA, Owusu KA, Maciel CB. Evaluation and management of seizures and status epilepticus. *Neurol Clin* 2021;39:513-44.
2. Hernández-Domínguez JA, Cano-Salazar G, Calderon-Vallejo A, Cuevas-García CF. Experiencia del estado epiléptico en 5 años en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del CMN SXXI. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2017; 55(Supl 4):S369-74.
3. Vergara JP, Ladino L, Castro CA, Gómez B, Forero E, Vargas J, et al. Tratamiento del estado epiléptico, consenso de expertos. Asociación Colombiana de Neurología, Comité de Epilepsia. *Acta Neurol Colomb* 2019;35:74-88.
4. Alvarez V, Rossetti AO. Assessing the risk/benefit at status epilepticus onset: the prognostic scores. *J Clin Neurophysiol* 2020;37:381-4.
5. González Cuevas M. Estado de mal epiléptico. Diagnóstico y pronóstico. [Tesis]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2020. p. 103.
6. Alkhachroum A, Der-Nigoghossian CA, Rubinos C, Classen J. Markers in status epilepticus prognosis. *J Clin Neurophysiol* 2020;37:422-8.
7. Hanin A, Lambrecq V, Denis JA, Imbert-Bismut F, Rucheton B, Lamari F, et al. Cerebrospinal fluid and blood biomarkers of status epilepticus. *Epilepsia* 2020;61:6-18.
8. Madžar D, Reindl C, Mrochen A, Hamer HM, Huttner HB. Value of initial C-reactive protein levels in status epilepticus outcome prediction. *Epilepsia* 2021;62:e48-e52.
9. Smith KM, Blessing MM, Parisi JE, Britton JW, Mandrekar J, Cascino GD. Tau deposition in young adults with drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsia* 2019;60:2398-403
10. Palmio J, Suhonen J, Keränen T, Hulkkonen J, Peltola J, Pirttila T. Cerebrospinal fluid tau as a marker of neuronal damage after epileptic seizure. *Seizure* 2009;18:474-7.
11. Monti G, Tondelli M, Giovannini G, Bedin R, Nichelli PF, Trenti T, et al. Cerebrospinal fluid tau proteins in status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2015;49:150-4.

12. Curtis M, Garbelli R, Uva L. A hypothesis for the role of axon demyelination in seizure generation. *Epilepsia* 2021; 62:583-95.

13. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. [Internet]. Ferney-Voltaire, Francia: AMM, 2021 [consultado el 17 de junio de 2021]. Disponible en: URL: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

14. Ley General de Salud. Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984. Última reforma publicada DOF 19-02-2021. [México]: Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Disponible en: URL: [http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf\\_mov/Ley\\_General\\_de\\_Salud.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf_mov/Ley_General_de_Salud.pdf)

15. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. México: Consejo de Salubridad General; 2013. Disponible en: URL: [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013)

16. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Nuevo Reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 6 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014. [México]: Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Disponible en: URL: [http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg\\_LGS\\_MIS.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf)

## ANEXOS 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: \_\_\_\_\_ NSS: \_\_\_\_\_ Folio: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_ Género: H ( ) M ( ) Inicio de Síntomas: \_\_\_\_\_ Fecha de Ingreso: \_\_\_\_\_

Historial previo de diagnóstico de epilepsia: \_\_\_\_\_

Número Hospitalizaciones: \_\_\_\_\_

Fecha de Diagnóstico Clínico: \_\_\_\_\_ Fecha de Diagnóstico Definitivo: \_\_\_\_\_

### SI (1) NO (2)

#### Comorbilidades:

1. Diabetes Mellitus ( )
2. Hipertensión: ( )
3. Enf. Renal Crónica ( )
4. EVC ( )
5. Dislipidemia: ( )
6. Tumores cerebrales: ( )
7. Infecciones cerebrales ( )
8. Otros: \_\_\_\_\_

#### Manifestación inicial:

##### A. Trastornos Psiquiátricos

1. Psicosis: ( )
2. Agresividad: ( )
3. Alucinaciones: ( )
4. Agitación psicomotora: ( )
5. Depresión: ( )
6. Paranoia: ( )
7. Déficit de Atención: ( )
8. Miedo: ( )
9. Desorientación: ( )
10. Errores del juicio: ( )
11. Cambios de personalidad: ( )
12. Otro: \_\_\_\_\_

##### B. Crisis convulsiva

1. Estatus epiléptico: ( )
2. Crisis focales con alteración del estado de alerta: ( )
3. Crisis focales sin alteración del estado de alerta: ( )
4. Crisis generalizadas: ( )
5. Otras: \_\_\_\_\_

##### C. Alteración del estado de alerta

1. Letargo: ( )
2. Estupor: ( )
3. Coma: ( )

4. Otros: \_\_\_\_\_

**D. Alteraciones cognitivas o de la memoria**

- 1. Deterioro cognitivo: ( )
- 2. Amnesia retrógrada: ( )
- 3. Alteraciones de memoria de trabajo: ( )
- 4. Otros: \_\_\_\_\_

**F. Trastornos del lenguaje**

- 1. Afasia: ( )
- 2. Disartria: ( )
- 3. Anomia: ( )
- 4. Otros: \_\_\_\_\_

**EEG:**

- 0. Brote supresión: ( )
- 1. Actividad lenta difusa: ( )
- 2. Actividad lenta focal: ( )
- 3. Actividad epileptiforme: ( )
- 4. Actividad Beta Excesiva: ( )
- 5. Delta Brush Extreme: ( )
- 6. Actividad delta rítmica generalizada: ( )
- 7. Onda Punta lenta: ( )
- 8. Otros: \_\_\_\_\_

**LCR:**

- 1. Pleocitosis: ( )
- 2. Hiperproteínoorraquia: ( )
- 4. Aspecto: ( )
- 5. Proteínas totales: ( )
- 6. Glucosa: ( )
- 7. Cloro: ( )
- 8. LDH: ( )
- 9. Celularidad: ( )
- 10. Eritrocitos: ( )
- 11. Polimorfonucleares: ( )
- 12. Mononucleares: ( )
- 13. Proteína TAU \_\_\_\_\_

**Sangre:**

1.- Proteína TAU

Fecha de mejoría clínica: \_\_\_\_\_ Requirió Hospitalización en UCI:

( ) Días de estancia en UCI: \_\_\_\_\_

Seguimiento: \_\_\_\_\_ Días Hospitalización: \_\_\_\_\_

Mortalidad: ( ). Causa de Defunción:

\_\_\_\_\_  
Otras alteraciones bioquímicas significativas: \_\_\_\_\_

## ANEXO 2. ESCALA PRONOSTICA DE ESTADO EPILEPTICO

Escala de Status Epilepticus Severity Score (STESS)		
Variables		STESS
Nivel de conciencia	• Alerta o somnoliento/ confuso	0
	• Estuporoso o en coma	1
Peor tipo de crisis	• Parcial simple, parcial compleja, ausencia mioclónica	0 1
	• Crisis convulsiva generalizada	2
	• No convulsiva en coma	
Edad	• <65 años	0
	• ≥ 65 años	2
Historia de crisis previas	• Sí	0
	• No	1
Total		0- 6

Interpretación: 0-3 Pronóstico favorable, 4-6 Pronóstico desfavorable.

## ANEXO 3. LIGA DE LA GUIA ILAE

Se agrega ultima guía de la ILAE de 2015, encontrando las definiciones y clasificaciones actuales de estatus epiléptico.

International League Against Epilepsy (ILAE) 2015 / DOI: 10.1111/epi.13121