



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CURSO DE ESPECIALIZACION EN NEUROLOGIA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA

MANUEL VELASCO SUAREZ

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA

**“DETERMINACIÓN DE LA PROTEÍNA S-100B Y LA ENZIMA α -
ENOLASA NEURONAL ESPECÍFICA COMO MARCADORES DE
DAÑO NEURONAL Y GLIAL EN PACIENTES ADULTOS CON
ESTADO EPILÉPTICO”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

NEUROLOGIA

PRESENTA:

Dr. Nelson Novarro Escudero

TUTOR DE TESIS:

Dr. Eduardo Briceño González

MEXICO, D.F. 2006





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Agradecimientos:

A Mara por ser el porqué de todo lo que hago...

A mis padres por ser siempre el MEJOR ejemplo a seguir...

Al Dr. Enrique Otero Q.E.P.D. como homenaje al Gran Maestro...

A Álvaro, Juan, Rubén, Vanessa, Ivan y Daniel, por ser los mejores amigos y compañeros de un panameño itinerante...

A mis maestros Dr. Zermeño, Dr. Amaya, Dr. Arauz, Dra. Corona, Dr. Guerrero, Dr. López, Dr. Leyva, Dr. Márquez, Dra. Martínez, Dr. Ruano, Dr. Santos, Dr. Soto y Dr. Violante. Mil gracias...

Al Dr. Briceño por iniciarme en una línea de investigación, que a la postre terminó en este trabajo...

A mis colaboradores Dra. Fernández, QFB. Fernández, Dr. Miranda y Dra. Porcayo, por su confianza y por permitirme el honor de compartir esta idea y ayudarme a llevarla a cabo...

Al personal del Laboratorio de Hormonas, sin ustedes este trabajo nunca hubiera podido ser posible...

Al Dr. Roberto García-Navarrete por su calidad como amigo y por compartir desinteresadamente sus conocimientos en bioestadística...

A todas las personas que contribuyeron para que esta inquietud académica culminara con una respuesta...

Y por supuesto al pasado, SIEMPRE, por darme la gracia de tener un presente y por darme la oportunidad de soñar con un futuro mejor...

Índice:

1. Introducción.....	6
2. Resumen.....	6
3. Planteamiento del problema.....	7
4. Antecedentes.....	7
4.A. Epilepsia, estado epiléptico y daño neuronal.....	7
4.B. Marcadores de daño neuronal.....	9
4.B.1. α -Enolasa Neuronal Específica (AENE).....	9
4.B.2. Proteína S-100B.....	10
5. Objetivos.....	11
5.A. Objetivo primario.....	11
5.B. Objetivo secundario.....	11
6. Hipótesis.....	12
7. Justificación.....	12
8. Metodología.....	13
8.A. Área de estudio.....	13
8.B. Diseño del estudio.....	13
8.C. Universo.....	13
8.D. Definición de variables.....	14
8.D.1. Variables dependientes.....	14
8.D.2. Variables independientes.....	16
8.E. Determinación de marcadores S-100B y AENE.....	18
8.F. Seguimiento.....	19
8.G. Análisis estadístico.....	19
8.H. Consideraciones éticas y financieras.....	20
9. Cronograma y flujograma de Actividades.....	20
10. Resultados.....	20
10.A. Población.....	20
10.B. Pacientes con estado epiléptico.....	21
10.C. Determinaciones de S-100B y AENE.....	21

10.D. Valor pronóstico de la S-100B y AENE en cuanto a la función y sobrevida de pacientes con estado epiléptico.....	23
10.D.1. Función.....	23
10.D.2. Mortalidad.....	24
11. Discusión.....	25
12. Conclusiones.....	28
13. Bibliografía.....	29
14. Anexos.....	32
14.1 Anexo 1: Escalas.....	32
14.2 Anexo 2: Carta de consentimiento.....	35
14.3 Anexo 3: Flujograma de actividades.....	36

1. Introducción:

El estado epiléptico (EE) es una de las complicaciones más temidas dentro del grupo de pacientes neurológicos dadas las secuelas a corto, mediano y largo plazo que derivan de este padecimiento, incluyendo la muerte. Se considera que en pacientes que presentan EE, ya sea convulsivo o no convulsivo, se producen mecanismos de toxicidad que inducen la muerte neuronal y posiblemente glial. Se han utilizado marcadores bioquímicos de daño neuronal en diversas enfermedades neurológicas, siendo los más frecuentemente utilizados la α -enolasa neuronal específica (AENE) y la proteína S-100B. Existen muy pocos estudios realizados en los cuales se ha intentado correlacionar la presencia de elevación de estos marcadores en pacientes con estado epiléptico y mucho menos su correlación con el pronóstico funcional. El propósito del estudio es determinar los niveles séricos de la proteína S-100B y la AENE, en pacientes adultos con estado epiléptico, ya sea convulsivo o no convulsivo y determinar su utilidad en cuanto al pronóstico.

2. Resumen

Objetivos: Determinar las magnitudes relativas de la proteína S-100B y la AENE en pacientes adultos con EE y su correlación con la función y sobrevida. **Antecedentes:** Existen pocos marcadores de daño neuronal y glial descritos en la literatura para enfermedades neurológicas. Sólo la AENE se ha utilizado en pacientes con EE en humanos pero con resultados controversiales. Hasta el momento no se ha realizado ningún estudio en el cual se intente correlacionar los niveles séricos de S-100B en pacientes con EE. **Metodología:** se incluyeron pacientes de manera consecutiva que ingresaron con diagnóstico de EE en las primeras 24hr del diagnóstico y a los cuales se les extrajo 5ml de sangre para realizar las determinaciones de S-100B y AENE. Además se tomaron muestras a pacientes con epilepsia en control y controles sanos. Además se tomaron muestras en el día 3 y 7 de hospitalización en casos seleccionados. A los 3 meses se les realizó medidas clínicas de función y se correlacionaron con los niveles séricos de ambos marcadores. **Resultados:** se encontraron niveles elevados de S-100B en pacientes con EE con sensibilidad estadística en comparación con grupos controles ($p=0.000$ para ambos grupos), mas no con la AENE. En el análisis por subtipos de EE, en los pacientes con EEC se encontró niveles más elevados de la S-100B que en los que presentaron ENC. De manera inversa, en los pacientes con EENCG se encontraron los valores más elevados de la AENE en comparación con los otros tipos de EE, con $p=0.02$. En cuanto a la función no se encontró significancia estadística entre las determinaciones de S-100B y AENE y las escalas de función utilizadas: GOS, IB y EK. La sobrevida de pacientes con EE fue menor en los pacientes con valores de S-100B mayores a la percentila 50 (0.13ng/ml), con una $p=0.0075$. No se encontró significancia estadística en cuanto a la sobrevida con la AENE. **Conclusiones:** niveles elevados de S-100B se encontraron en pacientes con EE, con determinaciones mayores en EEC que en los EENC. Niveles de S-100B mayores de 0.13ng/ml se correlacionan con menor sobrevida a 90 días de seguimiento. Con la AENE no se encontró significancia estadística en comparación con controles, con la función ni con la sobrevida.

3. Planteamiento del problema

¿Existe correlación entre las determinaciones en suero de la proteína S-100B y la enzima AENE con el pronóstico funcional y la sobrevida de los pacientes adultos con diagnóstico de estado epiléptico atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de septiembre de 2005 a mayo de 2006?

4. Antecedentes:

4.A. Epilepsia, estado epiléptico y daño neuronal:

La epilepsia representa uno de los problemas neurológicos más frecuentes a nivel mundial. Aproximadamente tres por ciento de la población general tendrá epilepsia en algún punto de su vida.¹ El término epilepsia engloba un número diverso de síndromes que como punto cardinal presentan de manera repetitiva convulsiones no provocadas.² Dentro de las complicaciones más serias de la epilepsia se encuentra el estado epiléptico, cuya definición a sufrido cambios en los últimos años. En 1981 la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE de sus siglas en inglés) definió al EE como una convulsión que persiste por el tiempo suficiente o se repite en una frecuencia tal que el estado de alerta no se recupera.³ Posteriormente se propuso que si una convulsión duraba de 20 a 30 minutos debería considerarse estado epiléptico, ya que se estimaba que este era el tiempo en el que se producía el daño neuronal secundario a las convulsiones. En 1998 Lowenstein y Alldredge, dan una definición operacional en la cual cualquier crisis convulsiva que dure por lo menos cinco minutos o dos crisis convulsivas entre las cuales haya una recuperación parcial del estado de conciencia debe considerarse un estado epiléptico.⁴ Se reconocen dos tipos de estados epilépticos: EE convulsivo (EEC) y el EE no convulsivo (EENC), encontrándose en ambas las subcategorías de generalizado o parcial. El EENC según Fernández-Torre puede definirse como una condición epiléptica de una duración superior a 30 minutos en la cual existe actividad epiléptica continua o recurrente en el electroencefalograma (EEG), que es responsable de síntomas clínicos diversos como alteración del estado mental, comportamiento, afectividad, percepción sensorial o conciencia, pero en ausencia de actividad convulsiva (tónica, clónica o tónico-clónica).⁵ En todos estos casos el diagnóstico deberá ser corroborado con un registro de EEG.

Como dato epidemiológico la mortalidad asociada al EEC generalizado va de 5 a 50%,⁶ mientras que la morbi-mortalidad asociada al EENC está menos documentada e incluso para algunos autores es controversial.⁷ El estado epiléptico desde el punto de vista fisiopatológico se debe a una falla en la supresión o aislamiento de la descarga epileptogénica. Esto se puede deber a un exceso en la excitación de los receptores de α -aminoácidos excitadores como el glutamato o a una inhibición del antagonismo de ácido γ -amino butírico (GABA), principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central.⁴

Existen diversos mecanismos propuestos mediante los cuales se produce daño neuronal en el EE. Uno de ellos es el incremento en la demanda neuronal de energía durante una crisis convulsiva sostenida o la pérdida de receptores $GABA_A$ impidiendo la inhibición inducida por GABA; pero el mecanismo mejor estudiado y más reconocido es la excitotoxicidad dada por el glutamato. Durante una transmisión sináptica neuronal excitatoria normal, el glutamato que se libera de la terminal axonal se une a los receptores postsinápticos: NMDA, AMPA o Kainato. Cuando se une a los dos últimos se abre un canal de sodio voltaje dependiente condicionando un potencial excitatorio postsináptico leve, despolarizando la neurona e iniciando el impulso nervioso. También se une al receptor NMDA pero en condiciones normales no sucede nada debido a que el ion magnesio bloquea el poro del receptor. Pero cuando la despolarización es sostenida tanto en intensidad como en tiempo, se libera el magnesio del poro y se produce un influjo de calcio hacia el interior de la célula, condicionando a una despolarización prolongada. Las implicaciones de la activación de receptores NMDA se ven a dos niveles: aumento en la cantidad de receptores NMDA activados, que a su vez abren y activan canales voltaje dependientes junto con otros procesos de reforzamiento que mantienen el estado epiléptico. Por otra parte, la entrada de calcio intracelular activa genes inmediatos tempranos que llevan a la célula a la apoptosis. Además se activan proteasas, sistemas de segundos mensajeros y canales de calcio voltaje dependientes que pueden llevar a la necrosis de la célula.⁸

No todas las células del encéfalo sufren esta suerte, se ha determinado por varios estudios histopatológicos que las principales áreas afectadas por el EE son el hipocampo, la amígdala, los núcleos talámicos dorsomediales, además de las células

de Purkinje en el cerebelo.⁹ Más recientemente se han encontrado lesiones en la corteza entorrinal y piriforme (periamigdalina).¹⁰ Es muy probable que algunos trastornos neuropsiquiátricos que presentan los pacientes que sobreviven a estos cuadros se deban a la pérdida de neuronas en estos niveles.

Ahora, a pesar de que se sabe que durante el curso de un paciente con estado epiléptico se dan procesos que llevan a la lesión y posteriormente muerte neuronal, la medición de este proceso ha sido difícil, la determinación de cuánto tiempo luego de iniciado un estado epiléptico se inicia el daño y/o si el tipo de crisis o su localización condicionan mayor o menor grado de daño neuronal aun están por responderse.¹¹

4.B. Marcadores de daño neuronal:

Desde hace varios años los investigadores han tratado de buscar sustancias endógenas que eleven sus niveles en suero o líquido cefalorraquídeo (LCR) durante lesiones agudas del sistema nervioso central y que se correlacionen con el grado de daño neuronal y glial, independientemente de su etiología. Varios estudios han demostrado que dos de los marcadores más sensibles de esta actividad en el sistema nervioso central son la α -enolasa neuronal específica (AENE) y la proteína S-100B.¹²⁻¹⁵ En epilepsia estas iniciativas se han realizado en modelos animales y en humanos encontrando resultados controversiales. Pasamos a definir ambos marcadores y la utilización que se les ha dado hasta el momento.

4.B.1. α -Enolasa Neuronal Específica (AENE):

La AENE es una isoenzima de la enolasa, la cual se encuentra en el citoplasma de neuronas, células de tejido nervioso periférico y células neuroendocrinas.¹⁶ Es una enzima crítica para el metabolismo de las neuronas, catalizando la conversión de 2-fosfoglicerato a fosfoenolpiruvato y representa aproximadamente el 1.5% de todas las proteínas solubles en la neurona.¹⁷ Existe evidencia, aunque controvertida, que sugiere que en pacientes con crisis convulsivas (parciales o generalizadas) e incluso estado epiléptico (parcial o generalizado), presentan elevación en suero y/o en LCR de la AENE tanto en modelos animales como en humanos.^{7,17-24} Sólo cinco de estos estudios han sido realizados en pacientes con estado epiléptico y sólo en uno de ellos se estudiaron pacientes con EE no convulsivo, en donde el número total de pacientes

estudiados fue de ocho.²³ Según DeGiorgio y cols la determinación de la AENE se encontró elevada en todos los subtipos de EE estudiados: EECG, EENCP y EECG subclínico o estatus mioclónico, encontrando las determinaciones pico de mayor a menor en el grupo de EECG subclínico, luego EENCP y por último en el EECG. La explicación que dieron los autores a estos hallazgos fue que probablemente la elevación en los dos primeros subtipos se debió principalmente a la duración de estos, más prolongada, que la duración del EECG que fue menor y por lo tanto el daño neuronal en estos pacientes era más importante.²¹ Quizás el único estudio en el que no se comprobó elevación en suero de la AENE posterior a una crisis parcial o generalizada, fue el publicado por Tumaní y colaboradores en el cual se evaluaron 21 pacientes donde se determinó la enzima posterior al desarrollo de una crisis convulsiva aislada.²²

4.B.2. Proteína S-100B

La proteína S-100 representa una familia de proteínas de bajo peso molecular que regulan una gran cantidad de procesos intracelulares dentro de los cuales están la traducción de señales, diferenciación celular, motilidad celular, transcripción y progresión del ciclo celular.^{25,26} Se unen al calcio de manera similar a como lo hace la calmodulina, aunque algunas pueden tener afinidad con el zinc y el cobre. Se encuentra normalmente en células derivadas de la cresta neural (células de Schwann, melanocitos y células gliales), condrocitos, adipocitos, células mioepiteliales, macrófagos, células de Langerhans, células dendríticas y pueden estar presentes en células epiteliales mamarias.

En seres humanos se han asociado a diversas enfermedades sistémicas como tumores, encontrándose que su expresión se asocia a factores pronósticos. Incluso la proteína S-100A 1 se ha relacionado a falla cardíaca y además se ha utilizado como marcador de infarto miocárdico.

De manera específica a la proteína S-100B se le proponen diversas funciones: inhibición de la fosforilación proteica, el ensamblaje de microtúbulos, el ensamblaje de filamentos intermedios, bloqueo de la inhibición dependiente de caldesmona y calponina de la actividad ATPasa de la actomiosina, regulación del ensamblaje de microfilamentos, estimulación de la aldolasa, fosfoglucomutasa, Ndr kinasa, adenilato ciclasa y guanilato ciclasa, estimulación

de la extensión neurítica, proliferación de células de melanoma y astrocitarias; todo esto actuando sobre una muy variada gama de proteínas celulares.²⁶ Esta proteína es codificada en el locus 21q22, y es la que más se ha relacionado a patologías del sistema nervioso (infartos isquémicos, traumas craneoencefálicos, infecciones sistémicas, meningitis y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob) y tumores sistémicos como el melanoma.²⁵⁻²⁸ En epilepsia se han realizado estudios con crisis convulsivas aisladas y en epilepsia del lóbulo temporal en los cuales no se ha encontrado elevado en suero.^{18,29} No se ha realizado hasta la fecha ningún estudio en el que se determine la proteína S-100B en pacientes con EE.

5. Objetivos

5.A- Objetivo primario

- Determinar los niveles séricos de la proteína S-100B y AENE en pacientes adultos con estado epiléptico, en comparación con controles sanos y controles con epilepsia.

5.B- Objetivo secundario

- Determinar si existe una correlación directa entre los niveles en suero de S-100B y AENE de pacientes adultos con estado epiléptico y el mayor grado de discapacidad funcional definido por las siguientes escalas:
 - Escala de Desempeño de Glasgow (Glasgow Outcome Scale)
 - Índice de Barthel
 - Escala de Karnofsky

6. Hipótesis

Hipótesis nula:

- La proteína S-100B no se encuentra elevada en suero de pacientes adultos con EE en por lo menos 25% o más en comparación con controles sanos y controles con epilepsia.
- La enzima AENE no se encuentra elevada en suero de pacientes adultos con EE en por lo menos 25% o más en comparación con controles sanos y controles con epilepsia.

Hipótesis verdadera:

- La proteína S-100B se encuentra elevada en suero de pacientes adultos con EE en por lo menos 25% o más en comparación con controles sanos y controles con epilepsia.
- La enzima AENE se encuentra elevada en suero de pacientes adultos con EE en por lo menos 25% o más en comparación con controles sanos y controles con epilepsia.

7. Justificación

Existen muy pocos marcadores bioquímicos demostrados que se correlacionen con daño neuronal y glial en pacientes con EE. La AENE se ha utilizado tanto en suero como LCR como marcador de este daño en EE aunque con resultados controversiales. No se ha utilizado la proteína S-100 en esta entidad, aunque se ha intentado en epilepsia del lóbulo temporal y en crisis convulsivas aisladas sin encontrar una asociación estadísticamente significativa. Prácticamente no hay datos en cuanto a la presencia o la extensión del daño neuronal y/o glial en pacientes con EENC.

El hallazgo en suero de marcadores de daño neuronal en pacientes con EE podría constatar en primer lugar, la presencia y extensión del daño cerebral en estos casos. Además brindaría elementos que podrían sugerir que en pacientes con EENC existe daño neuronal y/o glial, cosa que hasta el momento es muy debatible. Por otro lado, si se presentara elevación de la proteína S-100B en este grupo de pacientes, conllevaría a discutir, incluso, si el daño que clásicamente se atribuye al EE es exclusivamente neuronal o como parte de esta “excitotoxicidad” también se afecta las células gliales ya sea de manera directa o indirecta.

También, de encontrarse elevados estos marcadores en suero las aplicaciones a nivel básico y clínico serían diversas, como su uso en el seguimiento de pacientes a los que se les administran tratamientos clásicos o novedosos e incluso como valor pronóstico en cuanto a función y/o muerte.

8. Metodología

8. A. Área de estudio

Pronóstico.

8. B. Diseño del estudio.

Estudio en dos fases. La primera es un estudio transversal analítico para comparar las determinaciones de marcadores de daño neuronal y glial y una segunda fase pronóstica de los marcadores de daño glial y neuronal en los pacientes con EE.

Tabla 1
Criterios de Inclusión:
<ul style="list-style-type: none">• Hombres y mujeres mayores de 15 años• Diagnóstico en las primeras 24 horas del ingreso al servicio de urgencias o o unidad de terapia intensiva de EE
Criterios de Exclusión:
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes con diagnóstico de falla hepática, falla renal, ictus isquémico agudo, ictus hemorrágico agudo, melanomas, traumatismo craneoencefálico agudo

8. C. Universo

Se incluyeron de manera consecutiva a todos los pacientes que fueron ingresados al servicio de urgencias o unidad de terapia intensiva del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía del 1 de septiembre de 2005 y hasta el 31 de mayo de 2006 con diagnóstico de EE y que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión del estudio.(Tabla 1)

Para el cálculo del tamaño se fijó la frecuencia del evento a observar en 1.8%³¹, con un poder de 80% y asumiendo la distribución normal de la población mediante la prueba de Kolmogoroff-Smirnoff. Los resultados consideran la inclusión de 20 pacientes con estado epiléptico y al menos 20 sujetos sin el evento considerado como variable dependiente.

8.D. Definición de Variables:

8.D.1. Variables Dependientes:

- Estado Epiléptico Convulsivo (EEC)
 - *Definición Conceptual*

Convulsión que persiste por el tiempo suficiente o se repite en una frecuencia tal que el estado de alerta no se recupera.³ Puede dividirse en dos categorías: generalizado, cuando se afectan ambos hemisferios o parcial cuando la descarga epiléptica es focal
 - *Definición Operacional*

Crisis convulsiva que dure por lo menos cinco minutos o dos crisis convulsivas entre las cuales haya una recuperación parcial del estado de conciencia.⁴ Se considerarán crisis convulsivas generalizadas: tónicas, clónicas, tónico-clónicas, mioclónicas y atónicas. Se considerarán crisis convulsivas parciales: motoras, sensitivas y autonómicas.

- Estado Epiléptico No Convulsivo (EENC)
 - *Definición Conceptual*

Condición epiléptica de una duración superior a 30 minutos en la cual existe actividad epiléptica continua o recurrente en el electroencefalograma (EEG), que es responsable de síntomas clínicos diversos como alteración del estado mental, comportamiento, afectividad, percepción sensorial o conciencia, pero en ausencia de actividad convulsiva (tónica, clónica, tónico-clónica).⁵ Existen cinco tipos de estado epiléptico no convulsivo descritos en la literatura: EENC con ausencias típicas, EENC con crisis parciales complejas, EENC en pacientes con problemas de aprendizaje (EE eléctrico durante el sueño y EENC con ausencias atípicas), EENC asociado al coma.³⁰
 - *Definición Operacional*

Paciente que presente síntomas clínicos como alteración del estado mental, comportamiento, afectividad, percepción sensorial o conciencia, de por lo menos 30 minutos de duración, pero en ausencia de actividad convulsiva (tónica, clónica o tónico-clónica, atónica, mioclónica) y que se compruebe actividad epiléptica continua, parcial o generalizada en un registro electroencefalográfico de por lo menos 8 canales. Se considerará

EENC generalizado cuando los grafoelementos epileptiformes se observen en canales derechos e izquierdos en el EEG. Se considerará EENC parcial cuando los grafoelementos epileptiformes se observen solo en canales derechos o izquierdos y no en ambos.

- Casos sintomáticos agudos
 - *Definición Operacional*
Los pacientes que presenten una enfermedad neurológica de menos de 30 días de diagnóstico (excepto infarto cerebral agudo, hemorragia intracerebral aguda y trauma craneoencefálico en los primeros 7 días).
- Casos sintomáticos crónicos
 - *Definición Operacional*
Pacientes con epilepsia crónica o con lesiones al sistema nervioso central de más de 30 días de diagnóstico.
- Controles con epilepsia
 - *Definición Operacional*
Pacientes con diagnóstico establecido de epilepsia criptogénica o idiopática, que no tengan antecedentes de haber padecido de estado epiléptico y que en los últimos 7 días no hayan tenido crisis convulsivas.
- Controles sanos
 - *Definición Operacional*
Personal del hospital (residentes o enfermeras) que no padezcan de enfermedades neurológicas o sistémicas.

8.D.2. Variables Independientes:

- Elevación del nivel sérico de AENE
 - *Definición Conceptual*
La AENE es una isoenzima de la enolasa, la cual se encuentra en el citoplasma de neuronas, células de tejido nervioso periférico y células neuroendocrinas.¹⁶ Es una enzima crítica para el metabolismo de las

neuronas, catalizando la conversión de 2-fosfoglicerato a fosfoenolpiruvato y representa aproximadamente el 1.5% de todas las proteínas solubles en la neurona. Se considera que determinaciones mayores de 12.5ng/ml en suero de humanos están elevadas, independientemente de edad o sexo.

- *Definición Operacional*

Elevación mayor o igual al 25% por encima del nivel sérico promedio determinado en los controles sanos y controles con epilepsia.

- Elevación del nivel sérico de la Proteína S-100B

- *Definición Conceptual*

La proteína S-100 representa una familia de proteínas de bajo peso molecular que regula una gran cantidad de procesos intracelulares dentro de los cuales están la traducción de señales, diferenciación celular, motilidad celular, transcripción y progresión del ciclo celular.^{25,26} Se unen al calcio en manera similar a como lo hace la calmodulina aunque algunas pueden tener afinidad con el zinc y el cobre. Se encuentra normalmente en células derivadas de la cresta neural (células de Schwann, melanocitos y células gliales), condrocitos, adipositos, células mioepiteliales, macrófagos, células de Langerhans, células dendríticas y pueden estar presentes de células epiteliales mamarias. Determinaciones mayores de 0.15ng/ml en suero de humanos son consideradas elevadas, independientemente de edad o sexo.³²

- *Definición Operacional*

Elevación mayor o igual al 25% por encima del nivel sérico promedio determinado en los controles sanos y controles con epilepsia.

- Tiempo de Latencia:

- *Definición Operacional*

EEC: Intervalo en horas desde la primera crisis convulsiva hasta el inicio del tratamiento antiepiléptico.

EENC: Intervalo en horas desde el inicio de los síntomas clínicos diversos como alteración del estado mental, comportamiento, afectividad,

percepción sensorial o conciencia, hasta el inicio del tratamiento antiepiléptico.

Se cuantificará de la siguiente manera: 0 a 24hr, 24 a 48hr, 48 a 72hr, 72hr a 7 días, 7 a 14 días y más de 14 días.

- Duración del Estado epiléptico
 - *Definición Operacional*

EEC: Intervalo en horas desde la primera crisis convulsiva hasta la demostración del cese de las convulsiones, ya sea clínicamente o por EEG.

EENC: Intervalo en horas desde el inicio de los síntomas clínicos diversos como alteración del estado mental, comportamiento, afectividad, percepción sensorial o conciencia hasta la demostración por EEG del cese de la actividad epiléptica continua.

Se cuantificará de la siguiente manera: 0 a 24hr, 24 a 48hr, 48 a 72hr, 72hr a 7 días, 7 a 14 días y más de 14 días.

- Escala de Desempeño de Glasgow (EDG ó GOS del inglés Glasgow outcome scale)
 - *Definición operacional*
 - 1- Muerte
 - 2- Estado vegetativo
 - 3- Incapacidad severa
 - 4- Incapacidad moderada
 - 5- Recuperación buena

* Anexo 1

- Índice de Barthel (IB)
 - *Definición operacional*

La interpretación sugerida por Shah y colaboradores³³ sobre la puntuación del IB es:

0-20: Dependencia total

21-60: Dependencia severa

61-90: Dependencia moderada

91-99: Dependencia escasa

100: Independencia

* Anexo 1

- Escala de Karnofsky (EK)

- *Definición operacional*

- 80-100: Capaz de trabajo y actividad normales

- 50-70: No apto para el trabajo. Capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades

- 10-40: Incapaz de satisfacer sus necesidades

- 0. Muerte

- * Anexo 1

8. E. Determinación de marcadores: S-100B y AENE:

Las determinaciones de S-100B y AENE se realizaron en suero obtenido de la centrifugación de 5ml de sangre por medio de una venopunción, previa firma de consentimiento informado (Anexo 2). A los pacientes que permanecieron hospitalizados, se les realizaron determinaciones en suero en los días 3 y 7.

Las concentraciones de S-100B y AENE fueron medidas por análisis inmunoluminométrico de dos centros (tipo sándwich) usando micropartículas paramagnéticas recubiertas en un analizador automático (LIAISON; AB Sangtec Medical/DiaSorin, Bromma, Sweden). LIAISON® Sangtec 100® mide las concentraciones de proteína S-100B por medio de dos anticuerpos monoclonales y un trazador con un anticuerpo monoclonal marcado por un derivado de isoluminol, siendo el límite de detección en suero es de 0.02 µg/l. De acuerdo con el fabricante, el 95 % de los hombres y mujeres sanos poseen concentraciones de proteína S-100B por debajo de 0.15 µg/l en suero. La medición de AENE mediante LIAISON® NSE se basa en los anticuerpos monoclonales que unen la subunidad γ de la enzima y el rango de medición es de 0.04 a 200 µg/l. Los valores normales de AENE en hombres y mujeres sanos es de 12.5 µg/l (95 percentil) en suero.

8.F. Seguimiento

Para la fase de pronóstico, se realizaron estimaciones de las escalas funcionales GOS, IB y EK a los casos a los 3 meses del diagnóstico, utilizando las definiciones operacionales previamente descritas. A algunos pacientes, sobretodo los que presentaron diagnóstico de EENC se les realizaron EEG de seguimiento a los días 3 y 7 para determinar el fin del mismo.

8.G. Análisis estadístico

Se determinaron las medidas de tendencia central y de dispersión de la muestra, posteriormente se realizaron pruebas de normalidad a las variables numéricas.

Para comparar las características demográficas de los tres grupos, se usó Chi cuadrada y T student. Se aplicaron pruebas de ANOVA de dos vías para estimar las diferencias estadísticas de las concentraciones de los marcadores entre los subgrupos de la población del estudio, considerándose significativas cuando p fuera < 0.05 . Para conocer la asociación entre dichos marcadores y las características clínicas y demográficas de los tres grupos se utilizó igualmente el estadístico ANOVA.

Para determinar la correlación entre la concentración de la proteína S-100B y la AENE y el resultado funcional de los pacientes se utilizó el coeficiente de Pearson. Se estableció la existencia de una correlación cuando la $p < 0.05$.

Mediante el método de Kaplan-Meier se determinó el efecto de la concentración de la proteína S-100B y la AENE sobre la mortalidad global de los pacientes con estado epiléptico. Se utilizó la prueba de log rank para establecer la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre el efecto de la concentración de las proteínas S-100B y AENE y la mortalidad de pacientes con estado epiléptico. Se consideró el punto de corte para la concentración de las proteínas medidas como el valor de la percentila 50 del grupo. La p fue estadísticamente significativa cuando se observaron valores menores de 0.05.

Mediante la prueba de regresión de COX se estableció el efecto de las covariables sobre la mortalidad de los pacientes con estado epiléptico y los pertenecientes al grupo de controles sanos y controles con epilepsia.

8.H. Consideraciones éticas y financieras

El protocolo cumple con la **Ley General de Salud de México** y el **Reglamento para Investigación Clínica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez**, por lo que fue aprobado por el Comité de Ética de la institución antes mencionada. Para la realización de este protocolo no se necesitaron recursos económicos ya que el laboratorio de hormonas contó con un donativo de los reactivos necesarios para el mismo por parte de la casa distribuidora de los equipos. Los recursos humanos que se emplearon no tuvieron costo alguno.

9. Cronograma de actividades

- Recolección de muestra: septiembre 2005 – mayo 2006
- Análisis estadístico: mayo 2006 – septiembre 2006
- Resultados: octubre 2006

El flujograma de actividades se muestra en el Anexo 3.

10. Resultados

10.A. Población

Se incluyeron: 44 individuos sanos, de los cuales se excluyeron 6 por presentar suero quiloso, quedando 38, constituyendo el grupo de controles sanos. Veintidós pacientes con diagnóstico de epilepsia en control formaron el grupo de controles con epilepsia y 21 pacientes con estado epiléptico. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las subpoblaciones del estudio. En la tabla 2 se resumen las características demográficas de la población y las determinaciones promedio de S-100B y AENE de los casos con EE y los controles sanos y epilepsia.

Tabla 2							
				EE	NC	EE	C
	Controles Sanos	Controles Epilepsia	EE	Parcial	Generalizado	Parcial	Generalizado
Pacientes	38	22	21	5	2	5	9
Edad: promedio ±DE	33 ± 8.87	41 ± 13.44	39.7 ± 18.02	42 ± 21.34	40 ± 21.21	46.4 ± 25.58	34.7 ± 11.88
Hombre/ mujer	16:22	8:14	12:9	2:3	1:1	3:2	6:3
S-100B	0.07 ± 0.02	0.07 ± 0.03	0.22 ± 0.25				
AENE	10.40 ± 3.54	10.13 ± 2.76	13.28 ± 21.18				

10.B. Pacientes con estado epiléptico.

Se incluyeron 21 pacientes con diagnóstico de estado epiléptico. Los subtipos y las variables demográficas también se presentan en la tabla 2. La latencia, duración y promedios con desviaciones estándar de las concentraciones de S-100B y AENE por día de obtención de muestras se presentan en la tabla 3.

10.C. Determinaciones de S-100B y AENE

Dado que no a todos los casos se les tomaron muestras en los días 3 y 7 por razones logísticas, las comparaciones con las otras variables se realizó sólo con los resultados del día 1.

La concentración (en ng/ml) promedio de la proteína S-100B en los pacientes con EE tuvo diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon con las de los controles sanos y controles con epilepsia con una $p=0.00$ para ambos grupos.

Estas diferencias no se encontraron con la AENE al comparar con los mismos grupos ($p = 0.61$ y 0.62 respectivamente. (Figura 1.A. y 1.B)

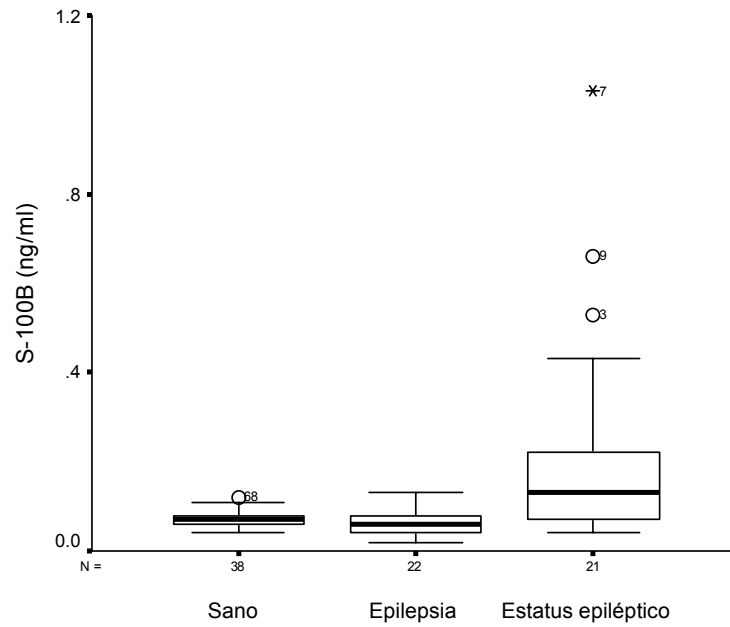


Figura 1.A. Concentración sérica de S-100B en pacientes sanos, con epilepsia y pacientes con estado epiléptico, con diferencias estadísticas significativas $p=0.00$ para ambos grupos.

* La *barra inferior* y *superior* representan la percentila 10 y 90; la *caja* indica el rango intercuartil; y la línea horizontal la indica la media.

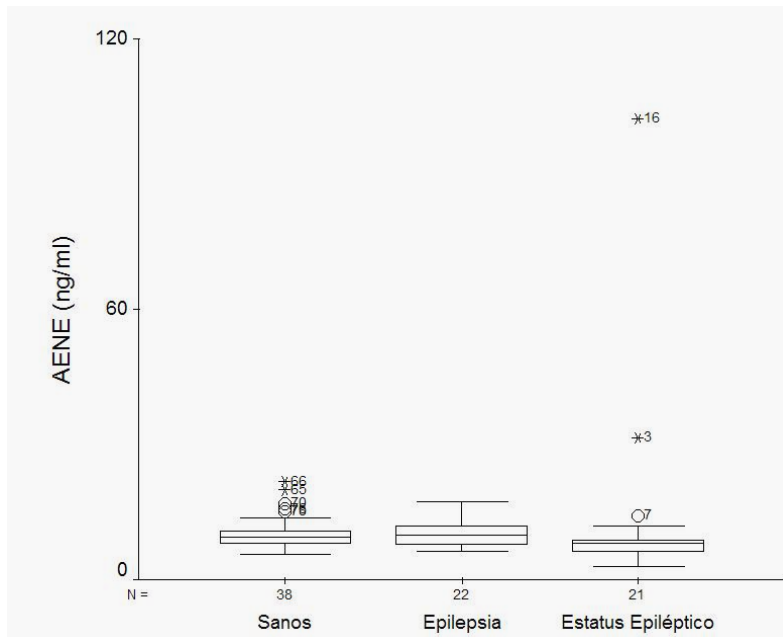


Figura 1.B. Concentración sérica de AENE en pacientes sanos, con epilepsia y pacientes con estado epiléptico. Sin diferencias entre grupos, $p=0.61$ controles sanos y $p=0.62$ controles con epilepsia.

* La *barra inferior* y *superior* representan la percentila 10 y 90; la *caja* indica el rango intercuartil; y la línea horizontal la indica la media.

Entre los pacientes con estado epiléptico se observaron diferencias significativas en la concentración de la proteína S-100B solo entre los grupos de EECG y el EENCP con un valor de $p = 0.02$. En cuanto a las concentraciones de AENE se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que desarrollaron EENCG en comparación con los otros subtipos EECG, EECP y EENCP con una $p = 0.000$ para todos los grupos. (Figura 2.A. y 2.B. y tabla 3)

10.D. Valor pronóstico de la S-100B y AENE en cuanto a la función y sobrevida de pacientes con estado epiléptico.

10.D.1. Función

No se observaron diferencias significativas entre el pronóstico funcional y los subtipos de EE, ni tampoco una correlación estadísticamente significativa con

las concentraciones de la proteína S-100B y AENE evaluados con las escalas de GOS, IB y EK durante el seguimiento a 90 días.

10.D.2. Mortalidad

Se observó una mortalidad del 30% (7 de 21 casos) en el grupo de pacientes con estado epiléptico a los 90 días de seguimiento, de los cuales 5 tuvieron EEC (71.4%), 3 generalizado y 2 parcial; y 2 con EENC (28.6%), 1 generalizado y 1 parcial.

Tabla 3					
	E EC		EE NC		EE
	Generalizado	Parcial	Generalizado	Parcial	Total
Latencia EE					
< 72hr (N y %)	13 - 93%		1 - 14%		14 - 66.6%
> 72 hr (N y %)	1 - 7%		6 - 86%		7 - 33.3%
Duración EE					
< 72 hr (N y %)	8 - 57%		1 - 14%		9 - 43%
> 72 hr (N y %)	6 - 43%		6 - 86%		12 - 57%
S-100B (ng/ml)					
Día 1	0.33 ± 0.31	0.21 ± 0.25	0.18 ± 0.04	0.07 ± 0.02	0.22 ± 0.25
Día 3	-	0.29 ± 0.33	0.30	0.06 ± 0.02	0.17 ± 0.20
Día 7	0.48	0.09 ± 0.04	0.09 ± 0.07	2.36 ± 2.22	0.71 ± 1.32
AENE(ng/ml)					
Día 1	9.94 ± 8.68	7.49 ± 2.24	54.54 ± 67.39	8.57 ± 2.13	13.28 ± 21.18
Día 3	-	7.88 ± 1.77	10.44	7.28 ± 2.76	8.0 ± 2.27
Día 7	22.38	4.99 ± 1.37	11.91 ± 8.27	18.04 ± 5.21	12.16 ± 7.80

En el análisis de Kaplan-Meier y log rank se observó aumento en la frecuencia de mortalidad en los pacientes con EE cuyas concentraciones de S-100B sobrepasaron la percentila 50 del grupo, mientras que con AENE no se encontró esta relación. (Figura 2 y tabla 4)

Tabla 4				
Diferencias en Mortalidad de pacientes con EE y concentraciones séricas de S-100B y AENE				
Marcador de Daño Celular	Percentila 50	Sobrevida	IC 95%	p
S-100B (ng/ml)	> 0.13	77.35 ± 5.28	67 - 87	0.0 075
	< 0.13	88.12 ± 1.31	85 - 90	
AENE (ng/ml)	> 8.15	65.82 ± 8.35	49 - 82	0.2 68
	< 8.15	76.60 ± 8.77	59 - 93	

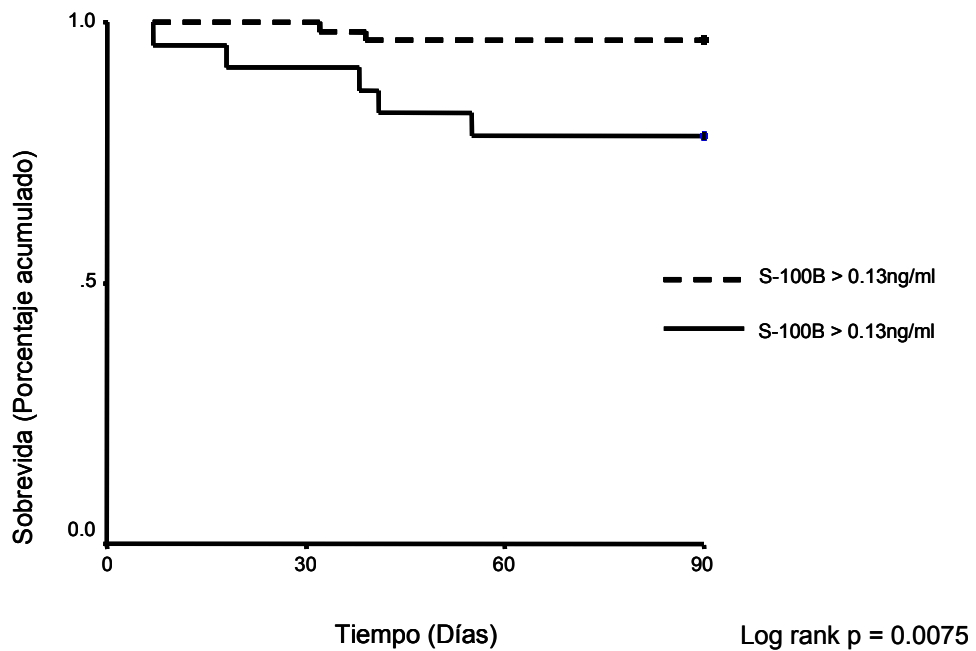


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de pacientes con EE y concentración de proteína S-100B.

11. Discusión

Este reporte constituye la primera evidencia en la literatura médica de la relación entre la concentración sérica de la proteína S-100B en pacientes con EE. El promedio de la concentración sérica de S-100B en los pacientes con EE fue tres veces mayor que las determinaciones realizadas en controles sanos y controles con epilepsia. En cuanto a los subgrupos de EE, se notó que las concentraciones promedio fueron más elevadas en los pacientes con EEC que en los EENC y a su vez en los generalizados más que en los parciales. No hay estudios previos en los que se haya realizado esta correlación con los que podamos comparar nuestros resultados y sería la primera ocasión en la que se encontrara la S-100B elevada en sangre relacionada a trastornos epilépticos, ya que en los estudios previos, como en epilepsia del lóbulo temporal y en crisis convulsivas aisladas, no se mostraron diferencias significativas.

Además es interesante desde el punto de vista fisiopatológico, ya que hasta el momento, las teorías propuestas de daño asociados al EE siempre mencionan a las neuronas, con mecanismos ya mencionados como privación de energía a nivel celular por el exceso de consumo, la regulación a la baja de receptores GABA_A lo que condiciona mayor excitotoxicidad y la más reconocida: el aumento de las descargas glutamatérgicas,^{8,11} pero poco se habla de las células gliales. Según Fujikawa y cols,⁹ en el estatus epiléptico además de la muerte neuronal condicionada principalmente por apoptosis, en células del hipocampo, la amígdala, los núcleos talámicos dorsomediales y células de Purkinje del cerebelo, también se observa una proliferación reactiva de astrocitos. Sería una explicación que esta proliferación glial sea la causante de la elevación en suero de la proteína S-100B. Otra posibilidad, más difícil de comprobar, es que estas células gliales en pacientes con EE (convulsivo más que no convulsivo) presenten disfunción al proliferar y de esta manera se condicione la lesión de la membrana plasmática y por lo tanto se libere la proteína al exterior. Quizás estos cambios funcionales son los que realmente expliquen el realce leptomeníngeo que se ha observado posterior a la administración de gadolinio en pacientes con EE según diversos reportes donde se realiza IRM, y el cual se había atribuido, casi de manera general, a edema vasogénico.^{34,35}

Por otro lado no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones séricas promedio de la AENE en pacientes con EE y los grupos controles cuando se evaluaron como un todo, a diferencia de los cuatro estudios previos en los que si se encontró correlación. No pensamos que se deba al número de población debido a que todos los estudios previos manejaron poblaciones similares: Correale J, Rabinowicz AL, y cols 11 pacientes, DeGiorgio CM, Correale JD, y cols 19 pacientes, DeGiorgio CM, Heck CN, y cols 31 pacientes y DeGiorgio CM, Gott PS, y cols 8 pacientes.^{19-21,23} Pero cuando se analizó específicamente el grupo de EENC, en especial los generalizados en comparación con los otros subtipos de EE y los controles, las diferencias fueron evidentes, encontrando valores de 5 a 7 veces más elevados en este grupo de pacientes en comparación con los otros grupos. Estos resultados son similares a los arrojados por el estudio de DeGiorgio, Heck y cols,²¹ en el cual los pacientes con EENC y EEG subclínicos presentaban niveles séricos más elevados que los casos con EECG. Al igual que en la serie de mencionada, en nuestros pacientes con EENC se observaron las latencias y duración del EE más prolongadas (86% en ambas), quizá condicionando esto un daño neuronal más prolongado, por lo tanto más extenso, y ocasionando mayor morbimortalidad. Otro punto importante es que, al igual que en los estudios previos realizados en pacientes con EENC, en nuestros pacientes se corroboró la elevación de la AENE y por lo tanto la potencial presencia de daño neuronal en estos pacientes. En nuestra serie la mortalidad encontrada en este grupo de pacientes fue de 28.6% (2 de 7 fallecimientos). Esto podría apoyar la idea que estos pacientes deben manejarse de manera agresiva, igual que los de EEC, ya que en ellos también se están instaurando procesos asociados a daño celular. Incluso este hallazgo podría ayudar a cambiar la conducta que algunos clínicos adoptan en cuanto a si se debe o no manejar agresivamente a este grupo de enfermos.

La correlación de los niveles séricos de S-100B y AENE con el estado funcional no se corroboró, quizás este resultado habrá que manejarlo con precaución y podría estar influido por el seguimiento que sólo fue a tres meses. No hay antecedentes de el uso de la correlación entre los niveles séricos de las proteínas y escalas funcionales.

De acuerdo a los resultados, si la concentración en sangre de la proteína S-100B se encuentra por arriba de 0.13 ng/ml al inicio de los síntomas, se debe de considerar que el paciente se encuentra con una mayor probabilidad de mortalidad a los 90 días que los sujetos con concentraciones menores con un valor de $p=0.0075$. Es la primera vez que se realiza una correlación con S-100B en cuanto a mortalidad en pacientes con EE. Efectivamente sabemos que habrá que incrementar la población para determinar si se mantiene esta tendencia, pero son resultados duros y con validez estadística

La limitante principal de este estudio es el número de casos, el cual está ligado principalmente a la enfermedad de estudio, recordando que en nuestro hospital ocurre en 1.8% de las consultas de urgencia. En segundo lugar, muchos de estos pacientes, no se les realizó las determinaciones en el día 3 y 7 debido a que fueron dados de alta o no fue posible realizarles la toma de sangre en dichos días. Por tal motivo no se tomaron en cuenta para la realización de los análisis estadísticos.

12. Conclusiones

- En pacientes con EE los niveles séricos de S-100B se encuentran elevados de manera significativa en comparación con controles sanos y controles con epilepsia. Los valores de los pacientes con EEC fueron mayores a los encontrados en los pacientes con EENC y a su vez los generalizados mayor que los parciales.
- No se encontró diferencias estadísticas significativas entre los niveles séricos de AENE de pacientes con EE, comparándolos con controles sanos y controles con epilepsia, pero al valorar sólo el grupo de EENC se observaron diferencias evidentes entre los otros grupos con EE y los controles sanos y con epilepsia.
- No se encontró una correlación directa entre los niveles séricos de AENE y S-100B con las escalas de función utilizadas: GOS, IB y EK.
- Niveles por encima de la percentil 50 obtenido en las primeras 24 hr del ingreso a urgencias de pacientes con EE, podría predecir mortalidad a 90 días de seguimiento.
- Aumentar el número de casos para darle mayor peso estadístico a los resultados encontrados y determinar si la tendencia encontrada hasta el momento persiste.

13. Bibliografía

- 1) Annegers J. The epidemiology of epilepsy. In: Wyllie E, ed. The treatment of epilepsy: principles and practice. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:131-8
- 2) Chang B, Lowenstein D. Epilepsy. NEJM 2003;349(13):1257-66
- 3) Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures: from the Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Epilepsia 1981;22:489-501
- 4) Lowenstein D, Alldredge B. Status Epilepticus. NEJM 1998;338(14):970-6
- 5) Fernández-Torre JL, Gutiérrez-Pérez R, Velasco-Zarzosa M. Estado epiléptico no convulsivo. Revista de Neurología. 2003;37:744-52
- 6) Treiman DM, Delgado-Escueta AV. Status epilepticus. In: Thompson RA, Green JR, eds. Critical care of neurological and neurosurgical emergencies. New York: Raven Press, Ltd., 1980:53-99
- 7) Treiman DM. Neuron specific enolase and status epilepticus-induced neuronal injury. Epilepsia 1996;37(7):595-7
- 8) Fountain N. Status Epilepticus: Risk Factors and Complications. Epilepsia 2000;41(Suppl.2):S23-30
- 9) Fujikawa D, Itabashi H, Wu A, Shinmei S. Status Epilepticus-Induced Neuronal Loss in Humans Without Systemic Complications or Epilepsy. Epilepsy 2000;41(8):981-91
- 10) DeGiorgio C, Tomiyasu U, Gott P, Treiman D. Hippocampal Pyramidal Loss in Human Status Epilepticus. Epilepsy 1992;33(1):23-7
- 11) Duncan, J. Seizure-induced neuronal injury. Neurology 2002;59:S15-S20
- 12) Mokuno K, Kato K, Kawai K, Matsuoka Y, Yanagi T, Sobue I. Neuron-specific enolase and S-100 protein levels in cerebrospinal fluid of patients with various neurological disease. J. Neurol. Sci. 1983;50:443-51
- 13) Persson L, Hardemark H, Gustafsson J, et al. S-100 protein and neuron specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human nervous system. Stroke 1987;18:911-18

- 14) Lamers KJ, Van Engelen BG, Ganreels FJ, Hommes OR, Borm GF, Wevers RA. Cerebrospinal neuron-specific enolase, S-100 protein and myelin basic protein in neurological disorders. *Acta Neurol. Scand.* 1995;92(3):247-51
- 15) Infante JR, Martínez A, Ochoa J, et al. Niveles de S-100 y enolasa neuroespecífica en líquido cefalorraquídeo de enfermos con patología neurológica. *Rev. Esp. Med. Nuclear* 2003;22(4):238-43
- 16) Marangos P, Schmedel D, Parma A, Clark R, Goodwin F. Measurement of neuron-specific (NSE) and non-neuronal (NNE) isoenzymes of enolase in rat, monkey and human nervous tissue. *J Neurochem* 1979;33:319-29
- 17) Sankar R, Shin DH, Wasterlain CG. Serum neuron-specific enolase is a marker for neuronal damage following status epilepticus in the rat. *Epilepsy Research* 1997;28:129-36
- 18) [Buttner T](#), [Lack B](#), [Jager M](#), [Wunsche W](#), [Kuhn W](#), [Muller T](#), [Przuntek H](#), [Postert T](#). Serum levels of neuron-specific enolase and s-100 protein after single tonic-clonic seizures. *J Neurol.* 1999 Jun;246(6):459-61
- 19) [Correale J](#), [Rabinowicz AL](#), [Heck CN](#), [Smith TD](#), [Loskota WJ](#), [DeGiorgio CM](#). Status epilepticus increases CSF levels of neuron-specific enolase and alters the blood-brain barrier. *Neurology.* 1998 May;50(5):1388-91
- 20) [DeGiorgio CM](#), [Correale JD](#), [Gott PS](#), [Ginsburg DL](#), [Bracht KA](#), [Smith T](#), [Boutros R](#), [Loskota WJ](#), [Rabinowicz AL](#). Serum neuron-specific enolase in human status epilepticus. *Neurology.* 1996 Jun;46(6):1780-1
- 21) [DeGiorgio CM](#), [Heck CN](#), [Rabinowicz AL](#), [Gott PS](#), [Smith T](#), [Correale J](#). Serum neuron-specific enolase in the major subtypes of status epilepticus. *Neurology.* 1999 Mar 10;52(4):746
- 22) TUMANI H, OTTO M, GEFELLER O, WILTFANG J, HERRENDORF G, MOGGE S, STEINHOFF B. Kinetics of serum neuron-specific enolase and prolactin in patients after single epileptic seizures. *Epilepsia* 1999;40(6):713-8
- 23) DeGiorgio CM, Gott PS, Rabinowicz AL, Heck CN, Smith TD, Correale JD. Neuron-specific enolase, a marker of acute neuronal injury, is increased in complex partial status epilepticus. *Epilepsia* 1996;37(7):606-9

- 24) Rabinowicz AL, Correale J, Boutros RB, Coulwell WT, Henderson CW, DeGiorgio CM. Neuron-specific enolase is increased after single seizures during inpatients video/EEG monitoring. *Epilepsia* 1996;37(2):122-5
- 25) Isobe T, Takahashi K, Okuyama T. S-100 protein in neurons of central and peripheral nervous system. *J Neurochem* 1984;43:1494-6
- 26) [Heizmann CW](#), [Fritz G](#), [Schafer BW](#). S100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci*. 2002 May 1;7:d1356-68
- 27) Otto M, Stein H, Szudra A, Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Poser S, Kretzschmar HA, Madre M, Weber T. S-100 protein concentrations in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Neurol.* 1997;244:566-70
- 28) Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijin C, Lamers K. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke. A comparative analysis of serum concentrations of S-100B and Glial Fibrillary Acidic Protein. *Stroke*;31:2670-7
- 29) Leutmezer F, Wagner O, Baumgartner C. Serum s-100 protein is not a suitable seizure marker in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2002 Oct;43(10):1172-4
- 30) Walker MC. Diagnosis and treatment of nonconvulsive status epilepticus. *CNS Drugs* 2001;15(12):931-9
- 31) Miranda-Medrano LI, Porcayo-Liborio S. Procedimientos de atención médica en urgencias y terapia intensiva. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía 2006;9
- 32) Wiesmann M, Missler U, Goomann D, Gehring S. Plasma S-100B protein concentration in healthy adults is age- and sex-independent. *Clinical Chemistry* 1998;44(5):1056-8
- 33) Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 703-709
- 34) [Lansberg MG](#), [O'Brien MW](#), [Norbash AM](#), [Moseley ME](#), [Morrell M](#), [Albers GW](#). MRI abnormalities associated with partial status epilepticus. *Neurology*. 1999 Mar 23;52(5):1021-7
- 35) [Kim JA](#), [Chung JI](#), [Yoon PH](#), [Kim DI](#), [Chung TS](#), [Kim EJ](#), [Jeong EK](#). *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 Jun-Jul;22(6):1149-60

14. Anexos

Anexo 1:

Escalas

1. Escala de Desempeño de Glasgow (EDG ó GOS)

- 1- Muerte

- 2- Estado vegetativo: Incapaz de actuar recíprocamente con el ambiente

- 3- Incapacidad severa: Capaz de seguir órdenes / incapaz de vivir de forma independiente

- 4- Incapacidad moderada: Capaz de vivir independiente; incapaz de volver a su trabajo o estudios

- 5- Recuperación buena: Capaz de volver a trabajar o estudiar

2. Índice de Barthel (IB):

ALIMENTARSE

0 = incapaz

5 = Necesita ayuda para cortar, dispersar mantequilla, etc., o requiere dieta modificada

10 = independiente

BAÑARSE

0 = dependiente

5 = independiente (o en el baño)

ARREGLARSE

0 = necesita ayuda para su cuidado personal

5 = independiente cara/cabello/dientes/afeitarse (se le proven los implementos)

VESTRIRSE

0 = dependiente

5 = necesita ayuda pero es capaz de realizar el 50% sin ayuda

10 = independiente (incluyendo botones, cremalleras, agujetas, etc.)

INTESTINO

0 = incontinente (o necesita que se le administren enemas)

5 = accidentes ocasionales

10 = continente

VEJIGA

0 = incontinente o catéter y es incapaz de manejarse solo

5 = accidente ocasional

10 = continente

USO DEL SERVICIO

0 = dependiente

5 = necesita algo de ayuda, pero puede hacer algunas cosas solo

10 = independiente (levantarse, sentarse, vestirse, limpiarse)

TRANSFERENCIAS DE LUGAR (CAMA A SILLA Y VICE-VERSA)

0 = incapaz, sin balance al estar sentado

5 = ayuda mayor (una a dos personas, física) puede sentarse

10 = ayuda menor (física o verbal)

15 = independiente

MOVILIDAD (EN NIVELES SUPERICIALES)

0 = inmóvil o menos de 50 yardas

5 = independiente en silla de rueda, incluyendo esquinas, más de 50 yardas

10 = camina con ayuda de una persona (física o verbal), más de 50 yardas

15 = independiente (puede ayudar cualquier ayuda, por ejemplo bastón), más de 50 yardas

ESCALERAS

0 = incapaz

5 = necesita ayuda (verbal, física, tiene que ser cargado)

10 = independiente

TOTAL (0-100):

3. Escala de Karnofsky:

Actividades	Puntuación	Equivalente físico
Normal, sin quejas, faltan indicios de enfermedad	100	Capaz de trabajo y actividad normales, sin necesidad de cuidados especiales
Llevar a cabo una actividad normal con signos o síntomas leves	90	
Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos o síntomas morbosos	80	
Capaz de cuidarse, incapaz de actividad normal o trabajo activo	70	No apto para el trabajo. Capaz de vivir en la casa, satisfacer la mayoría de sus necesidades. Necesita una ayuda de importancia variable
Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades	60	
Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente	50	
Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales	40	Incapaz de satisfacer sus necesidades, necesita asistencia equivalente a la de un hospital. La enfermedad puede agravarse rápidamente.
Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo	30	
Gravemente enfermo. Tratamiento activo necesario	20	
Moribundo, irreversible	10	
Muerto.	0	Muerto

Anexo 2:

Carta de consentimiento informado

Fecha: _____

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la presente yo, _____, adulto, de edad _____ y sexo _____, autorizo a que se tome una muestra de sangre con el propósito de determinar niveles séricos de la Proteína S-100B y α -Enolasa Neuronal Específica, por motivos de investigación. Los riesgos asociados a este procedimiento son mínimos y solo están asociados a hecho de venopunción.

También estoy anuente que no recibiré ningún beneficio económico de este procedimiento.

Nombre: _____

Firma: _____

Testigo: Nelson Novarro Escudero

Firma: _____

Anexo 3

Flujograma de inclusión y seguimiento de los pacientes

Determinación de Proteína S-100B y α -Enolasa Neuronal Específica como marcadores de daño neuronal y glial en pacientes adultos con estado epiléptico.

Pacientes con EE	Día 0	Día 3	Día 7	Mes 3
Consentimiento informado	®			
Exploración física general	®	®	®	
Exploración neurológica	®	®	®	
S100B	®	®**	®**	
AENE	®	®**	®**	
EEG(*)	®	®***	®***	
Escala de Desempeño de Glasgow				®
Índice de Barthel				®
Escala de Karnofsky				®

* Solo en los casos de pacientes con EENC

** En los casos en que la estancia hospitalaria lo permita

*** En los casos en que fue necesario determinar el fin del EE por métodos electroencefalográfico