

11237
Dej
108



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores

Hospital General Centro Médico

"LA RAZA "

Hospital de Infectología

I. M. S. S.

Curso de Especialización en Pediatría Médica

CORRELACION DE NIVELES DE CPK-BB en LCR Y LA ESCALA DE GASGLOW MODIFICADA EN NIÑOS CON MENINGOENCEFALITIS, CON UN VALOR PRONOSTICO.

Tesis de Postgrado

para obtener el grado de
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

Presenta la Doctora:

Ma. Alejandra Lam García

Asesor: Dr. Federico R. Velázquez Castillo



IMSS
SEG. SOCIAL PARA TODOS

México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1988



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.

INDICE

	Pág.
Objetivo del proyecto	1
Antecedentes Científicos	3
Planteamiento del problema	10
Hipótesis	13
Diseño Experimental	15
Resultados	20
Discusión	30
Conclusiones	32
Bibliografía	34

OBJETIVO DEL PROYECTO

Conocer si existe correlación entre los niveles de CKBB en LCR y la Escala de Glasgow Modificada en niños con Meningoencefalitis y su valor pronóstico.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La Meningoencefalitis se define como la inflamación de meninges y cerebro la cual se identifica por un número anormal de células blancas en LCR (1), ocupa uno de los primeros lugares motivo de ingreso al Hospital de Infectología - Pediátrica y la fuente de infección es el humano enfermo o portador. El período de incubación varía de acuerdo a la etiología, de la que conocemos 3 causas: Viral, Bacteriana y Tuberculosa (1,2,3,4). De ellas, la bacteriana representa la forma más frecuente, sobre todo en recién nacidos y lactantes, llegando a ocupar hasta el 75% de los casos.

El diagnóstico clínico incluye un gran repertorio de signos y síntomas similares a otros padecimientos sobre todo en recién nacidos, por lo que ningún signo es patognomónico de meningitis. Los signos y síntomas son variables y dependen, en parte, de la edad del paciente, la duración de los síntomas antes del diagnóstico y la respuesta de cada niño a la infección y al manejo de las complicaciones en la fase aguda, sin embargo, se han agrupado en 4 síndromes: - Síndrome Infeccioso, Meningeo, de Hipertensión Endocraneana y de Daño Neuronal (3).

Una forma de evaluar las condiciones neurológicas del paciente es por medio de una escala numérica basada en una serie de parámetros clínicos que permitan predecir el potencial de recuperación en cada uno de ellos. La más común es la Escala de Coma de Glasgow revisada por Teasdale y Jennett (5) y modificada para la edad pediátrica por Michael Dean (6) y la cual aporta en una escala numérica la gravedad del daño cerebral y permite calcular las probabilidades

en un grupo de alto riesgo, hasta el 80% de mortalidad y secuelas neurológicas permanentes. En 1984, Pelayo y cols. (7) realizan en el servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital General del C.M.R. una evaluación y modificación de la Escala de Glasgow para edades pediátricas, concluyendo su valoración objetiva en niños con alteraciones del estado de conciencia, su valor pronóstico y su utilidad en el seguimiento de estos pacientes. Esta escala valora 3 respuestas: Motora, verbal y ocular.

Durante la fase aguda de la enfermedad ocurren las complicaciones entre las que encontramos: Bloqueo subaracnoideo, Higroma subdural, Ependimitis ventricular y Lesión de pares craneales (8) y son éstas las que con mayor frecuencia determinan la muerte del paciente en las etapas iniciales de la enfermedad, de tal forma que es necesario identificarlas en forma temprana para elevar las posibilidades de sobrevida.

En 1979 Onofre Mouñoz y cols. (8) en un estudio efectuado en C.M.N. en niños con Meningoencefalitis bacteriana reportan una letalidad del 25.5% en niños menores de 2 meses y de 9.9% en lactantes y 33.8% de secuelas neurológicas permanentes e incapacitantes, incrementándose este último porcentaje hasta el 73% en Meningoencefalitis cuya etiología es tuberculosa (3).

Como sabemos, las lesiones histopatológicas encontradas en este padecimiento van desde la inflamación, edema y congestión del tejido nervioso hasta la formación de exudados que pueden obliterar los conductos normales de circulación del LCR, encontrando además, arteritis, flebitis, trom

bos e infartos cerebrales y en algunos casos necrosis cortical (3).

El daño a la corteza, oclusión vascular, hipoxia, invasión bacteriana y encefalopatía tóxica, o la combinación de algunos de estos factores provee una adecuada explicación - de las alteraciones del estado de conciencia, déficit motor o sensitivo, convulsiones o retardo (1).

Otro aspecto importante dentro de esta patología es conocer toda la información que puede proporcionar el análisis del LCR obtenido al realizar una punción lumbar en aquellos niños en quienes se sospecha infección del S.N.C. y del que usualmente se proporcionan características físicas, celulares y químicas.

Un índice bioquímico de daño cerebral basado en la determinación de la actividad de isoenzimas en LCR ha incrementado el interés en su investigación como un auxiliar que permita conocer el grado de lesión a este nivel, y que correlacionado con la escala de Glasgow aumente las probabilidades de certeza en relación al daño establecido (9, 10, 11, 12) así tenemos que en pacientes recién nacidos con antecedentes de asfixia perinatal y hemorragia intracraneana se han determinado niveles séricos de Creatinfosfoquinasa fracción BB (CK-BB) y cuyos valores elevados correlacionan con un mayor grado de secuelas y mortalidad (13, 14, 15), resultados similares se han reportado en determinaciones de CKBB - en LCR en pacientes que han sufrido paro cardíaco tratándose de predecir las consecuencias de la isquemia cerebral y su pronóstico de acuerdo a las mismas (16, 17, 18, 19), algunos estudios se han realizado en pacientes con infecciones a ni

val de S.N.C. como meningitis (15,20,21,22), Guillan-Barré- (20), Epilepsia (23) o en niños clasificados con crisis convulsivas febriles con niveles elevados de CKBB tanto sérica como en LCR y que subsecuentemente desarrollaron síndromes cerebrales degenerativos (21) y en pacientes con traumatismo craneo-encefálico (24,25). En pacientes adultos se han realizado estudios en accidente vascular cerebral, traumatismo craneo-encefálico, tumores intracraneanos primarios o metastásicos, compresión de médula espinal (11,20,26).

La Creatinfosfoquinasa (CPK) es una enzima celular presente en tejidos del S.N.C. y en menor cantidad en otros tejidos (tracto gastrointestinal, nervios periféricos, riñón, pulmones, tiroides, músculo esquelético)(13,20,23,24,26). - En 1980, Thompson y cols. (29) describen su existencia en SNC a nivel de los astrocitos del cerebro humano por medio de estudios inmunohistoquímicos y Wevers y cols (30) la localizan a nivel de la mitocondria neuronal.

La CPK es un dímero que cataliza la acción reversible: Fosfocreatina + ADP Creatina + ATP (20) y - está constituida de 16 aminoácidos con un peso molecular de 82,000 daltons (28). Su principal función es mantener el nivel de ATP requerido para establecer el potencial de membrana del tejido nervioso (29). Está compuesta de 2 subunidades denominadas B y M y cuya ontogenia en sus diferentes formas varía con el tejido y la especie, pero en forma general el tipo "cerebral" o fracción BB aparece en forma más temprana (13,14) que la de tipo muscular o fracción MM. - Una forma híbrida MB suele estar presente y es de particular importancia en músculo cardíaco.

La isoenzima que se encuentra en LCR corresponde a la de tipo cerebral y sus niveles son independientes de la actividad de la enzima sérica y de la cuantificación en LCR de proteínas, glucosa, cuenta eritrocitaria y leucocitaria (20,21) y no se altera si se contamina con sangre (9).

Se han descrito estudios de su actividad tanto sérica (13,14,15,23) como en LCR (13,20,21,26) utilizando como métodos de laboratorio la inmunoelectroforesis y radioinmunoensayo, la sensibilidad de la electroforesis disminuye cuando el valor es cercano a lo normal (12), no detectándose actividad de la enzima en sujetos normales (20,23), asimismo, se ha reportado que el pico máximo de actividad ocurre a las 24-48 horas de establecimiento del daño (10).

Los pacientes con daño al S.N.C. presentan muchas dificultades para establecer la extensión del daño cerebral y el pronóstico en cada uno de ellos. El valor de la enzima estriba en que es altamente específica de daño al S.N.C. y se eleva al ocurrir necrosis de células cerebrales en el líquido extracelular del cerebro y es transportada por difusión simple del parénquima cerebral a los ventrículos, de aquí a las cisternas del LCR (12).

En 1983, Cooper y cols (24) describen los resultados de un estudio de CKBB sérica en daño cerebral agudo. La más importante conclusión que ellos realizan es que es un marcador sensitivo que aumenta en forma rápida posterior al daño parenquimatoso al cerebro y que la medición seriada de CKBB puede, en un futuro, ser parte de la evaluación neurológica de pacientes con daño cerebral para la cuantifica-

ción del mismo, la determinación del pronóstico y el asesoramiento en la terapia. Tiene un especial valor en el pronóstico de pacientes con calificación de Glasgow de 4 a 8, en quienes la oportunidad de una buena o mala evolución está dividida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el servicio de Infectología Pediátrica del Hospital de Infectología del C.M.A. uno de los diagnósticos más frecuentes y motivo de ingreso de los pacientes es el de Meningoencefalitis.

En algunos estudios se han establecido valores pronóstico de los niveles de CK-BB en LCR en diversos padecimientos que afectan al S.N.C.

Otros estudios clínicos han realizado modificaciones a la Escala de Coma de Glasgow para adaptarla a la edad pediátrica y han establecido su valoración objetiva y valor pronóstico así como su utilidad en el seguimiento de estos pacientes.

En nuestro medio no hay trabajo alguno que haya correlacionado la actividad de la CPK cerebral (BB) en LCR con la valoración clínica mediante la Escala de Glasgow modificada.

Considerando la mortalidad y grado de secuelas neurológicas permanentes e incapacitantes que presentan estos pacientes, creemos justificado confirmar el valor pronóstico de esta enzima y su correlación con la valoración clínica obtenida mediante la Escala de Glasgow Modificada.

Si esta correlación se establece como factor pronóstico, nos alertará a un mayor énfasis en el manejo de estos pacientes, dado que al ingreso de los mismos a una Unidad de Cuidados Intensivos las medidas de manejo son uniformes en la mayoría de ellos y esto nos permitirá disminuir hasta donde sea posible la presencia de secuelas neurológicas graves y permanentes.

RAZONAMIENTO DEL PROBLEMA

- En la Meningoencefalitis de cualquier etiología hay lesión en la membrana celular del tejido nervioso, ocasionando la liberación de enzimas, entre ellas, la CKBB.

- En la Meningoencefalitis la alteración del Sistema Nervioso Central se refleja fielmente en la valoración clínica mediante la Escala de Glasgow.

- Por lo tanto, puede haber correlación entre los niveles en LCR de CKBB y la valoración clínica mediante la Escala de Glasgow en niños con Meningoencefalitis para establecer un valor pronóstico.

HIPOTESIS

HIPOTESIS DE NULIDAD (H_0):

No hay correlación entre los niveles de CXBB en LCR y la valoración neurológica mediante la Escala de Glasgow en niños con meningoencefalitis.

HIPOTESIS ALTERNA (H_1):

Sí hay correlación entre los niveles de CXBB en LCR y la valoración neurológica mediante la Escala de Glasgow en niños con meningoencefalitis.

DISEÑO EXPERIMENTAL

TIPO DE ESTUDIO:

Prospectivo, observacional y univariable.

UNIVERSO DE ESTUDIO:

El presente estudio se realizó en el servicio de Infec
tología Pediátrica del Hospital de Infec
tología del Centro-
Médico La Raza del mes de junio a diciembre de 1987.

CRITERIOS DE INCLUSION:

A) Pacientes de uno y otro sexo en edades pediátricas.

B) Antecedentes y datos clínicos sugestivos de mening
encefalitis, los cuales se confirmaron mediante el análisis
citoquímico y citológico del LCR una vez que se realizó la
punción lumbar por el médico de base que sospechó este diag
nóstico.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

A) Pacientes con antecedentes de crisis convulsivas se
cundarias a cualquier afección del S.N.C.

B) Pacientes con antecedentes de traumatismo craneoen
cefálico reciente (menos de 72 hrs), tumor primario o metas
tásico, malformación vascular.

C) Aquellos pacientes con más de 48 horas de evolución
del cuadro clínico que hayan sido tratados en otra institu-

ción.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

A) Pacientes en quienes durante su evolución se agreguen otras causas que condicionen hipoxia o isquemia, situaciones que por sí solas alteran los niveles de la enzima estudiada.

B) Aquellos pacientes con diagnóstico de meningoencefalitis pero que por alguna razón en especial no se haya mantenido la muestra a la temperatura adecuada.

ción.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

A) Pacientes en quienes durante su evolución se agreguen otras causas que condicionen hipoxia o isquemia, situaciones que por si soles alteran los niveles de la enzima estudiada.

B) Aquellos pacientes con diagnóstico de meningococcal meningitis pero que por alguna razón en especial no se haya mantenido la muestra a la temperatura adecuada.

MATERIAL DE INVESTIGACION:

- A. Biológico: - Pacientes en edades pediátricas de uno u otro sexo con diagnóstico de meningoencefalitis a quienes se evaluará su estado neurológico mediante la escala de Glasgow modificada.
- 2 a 2,5 ml de LCR obtenido de la primera punción lumbar realizada por el médico de base responsable a su ingreso.
- B. Químicos: - 2 lotes de reactivos de los laboratorios Beckman y Helena para determinación de la enzima CPK cerebral (BB).
- C. Equipo de Laboratorio:
- Tubos de ensaye estéril.
 - Pipeta milimétrica.
 - Densitómetro.

FACILIDADES LOCALES:

Participación y disposición de la Jefatura del servicio de Infectología Pediátrica del Hospital de Infectología del C.M.R., médicos de base adscritos al servicio y residentes en rotación por el mismo.

Colaboración para procesar las muestras por la Jefatura del laboratorio de análisis clínicos del Hospital Mocel.

METODO DE ESTUDIO:

El paciente fue captado por el médico residente responsable del estudio, tomándose en consideración:

- A) Antecedentes y cuadro clínico que apoyaran el diagnóstico.
- B) Valoración del estado neurológico del paciente de acuerdo a la escala de coma de Glasgow modificada y en base a ella darle la calificación correspondiente.
- C) Se tomó la muestra de LCR en la primera punción lumbar - que el médico de base realizó para confirmar su diagnóstico (aproximadamente de 2 a 2.5 ml) y se colocó en un tubo de ensaye estéril, manteniéndose hasta su procesamiento a una temperatura menor de los 4°C.
- D) Todas las muestras fueron procesadas en el laboratorio - de análisis clínicos del Hospital Mocel. Considerando - que las concentraciones de CPK cerebral (BB) son muy bajas se concentró la muestra y se efectuó la determinación de la enzima por electrofóresis utilizando inicialmente un reactivo de los laboratorios Beckman y posteriormente, para corroborar los resultados, otro reactivo de los laboratorios Helena.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 10 pacientes con diagnóstico de meningoencefalitis de diferente etiología, con un promedio de edad de 16.1 ± 15.4 meses. Ocho pacientes fueron de sexo femenino y 2 fueron del sexo masculino; ninguno de ellos tenía antecedentes de afección al S.N.C. (cuadro 1).

Se evaluó su estado neurológico a su ingreso por medio de la escala de Glasgow modificada para la edad pediátrica, observando que el 70% de ellos presentaron secuelas en relación a la calificación otorgada, con excepción del caso No. 4 en el que a pesar de un Glasgow de 16 su evolución y presencia de complicaciones (microabscesos detectados por TCC) condicionaron un mayor deterioro neurológico.

Cuatro de ellos presentaron niveles detectables de CPK cerebral (BB) en LCR, sin embargo, no encontramos correlación entre el porcentaje reportado de la enzima y la calificación de Glasgow otorgada a su ingreso. Así tenemos, por ejemplo: el caso No. 2 con una Glasgow de 16 y un nivel de CPK (BB) de 35.5% (el más alto de la serie) y quien fue dado de alta sin secuelas, y el caso No. 4 también con Glasgow de 16, nivel de CPK (BB) de 7.47% y egresado con graves secuelas.

Los otros 2 casos con nivel de CPK cerebral (BB) reportado fueron el caso No. 6 con Glasgow de 9, y el caso No. 7 con Glasgow de 8 y niveles de 24.22% y 31.68% respectivamente de la isoenzima y la presencia de secuelas en ambos.

Con lo antes mencionado, no podemos establecer una co-

rrelación estadísticamente significativa entre el nivel detectado de CPK cerebral (BB) en LCR y la escala de Glasgow, sin embargo, si observamos correlación entre la calificación otorgada a su ingreso y el grado de secuelas neurológicas en el 70% de los casos por lo que su utilidad clínica está bien establecida (cuadro 2).

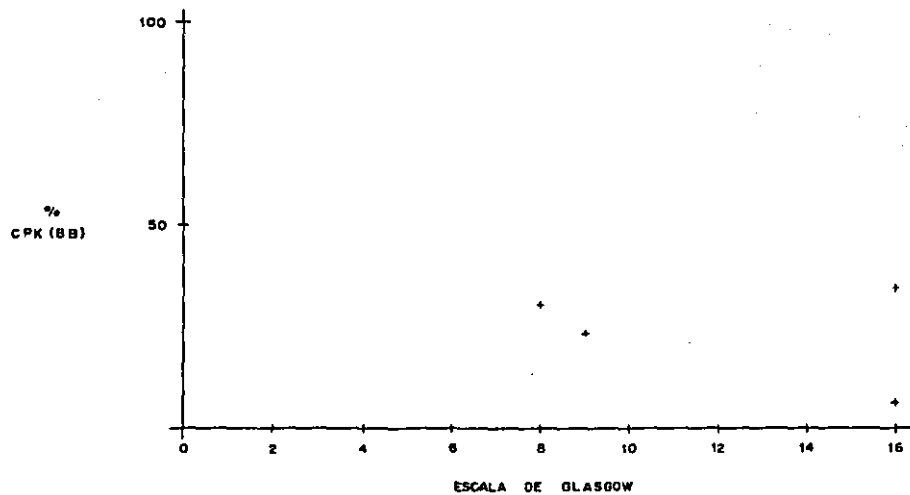
Cuadro 1

EDAD	SEXO		TOTAL
	M	F	
16.1 ± 15.4	2	8	10

Cuadro 2

CASO	GLASGOW	CPK(BB) LCR	RESULTADOS
1	12	No detectable	secuelas
2	16	35.5 %	alta
3	8	No detectable	secuelas
4	16	7.47%	secuelas
5	16	No detectable	alta
6	9	24.22%	secuelas
7	8	37.68 %	secuelas
8	7	No detectable	secuelas
9	14	No detectable	alta
10	12	No detectable	secuelas

Figura 1

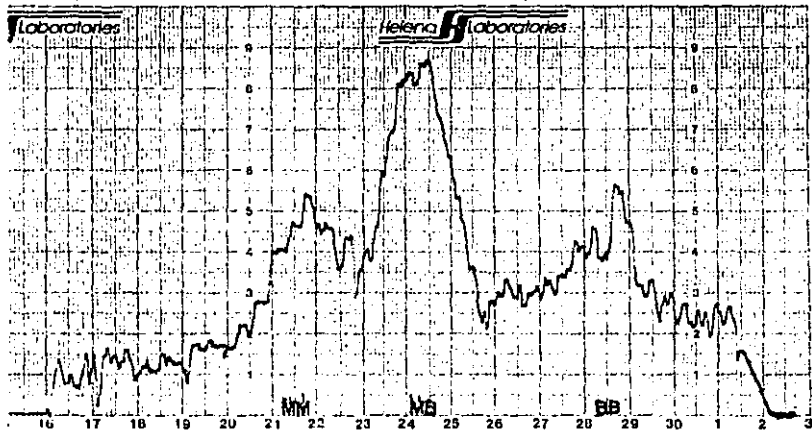


CASO No. 2

BEAUMONT, TEXAS CAT. NO. 1042

C HELENA LABORATORIES CORP. BEAUMONT, TEXAS CAT. NO. 1042

C HELENA LABO



10 08 20 27 34 12 35 55

10 08 20 27 34 12 35 55

4,234,134

PAT. NO. 4,234,134

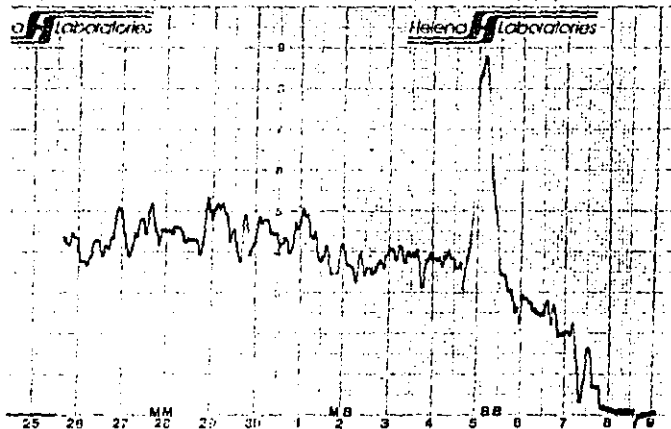
CK (MM) 20.27

CK (MB) 34.2

CK (BB) 35.55

Caso N° 4

CORP. BEAUMONT, TEXAS CAT. NO 1342 HELIENA LABORATORIES CORP. BEAUMONT, TEXAS CAT. NO



10 0000
 10 004
 79 75 12 77 7 47

IT. NO. 4,234,134

PAT. NO. 4,234,134

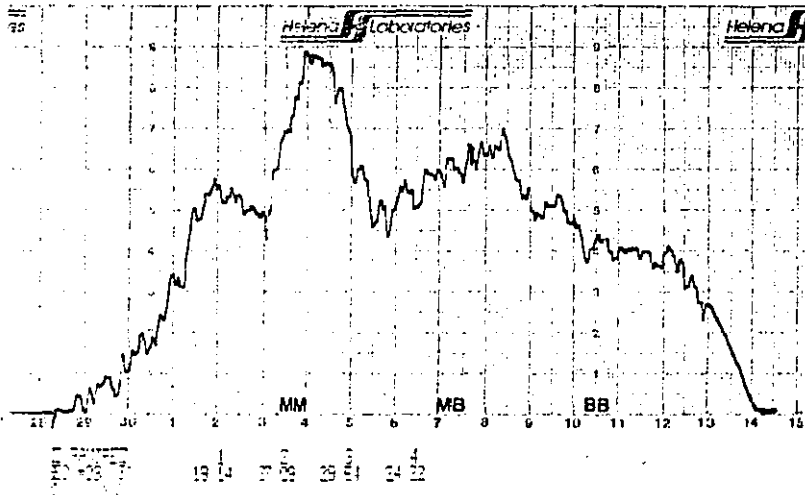
CPK (MM) 79.76 %

CPK (MB) 12.77 %

CPK (BB) 7.47 %

CASO No. 6

XAS CAT. NO. 1012 HELNA LABORATORIES CORP., BEAUMONT, TEXAS CAT. NO. 1042 HELNA LABORATORIES CORP.



PAT. NO. 4,234,134

PAT. NO.

CK (MM) 27.09

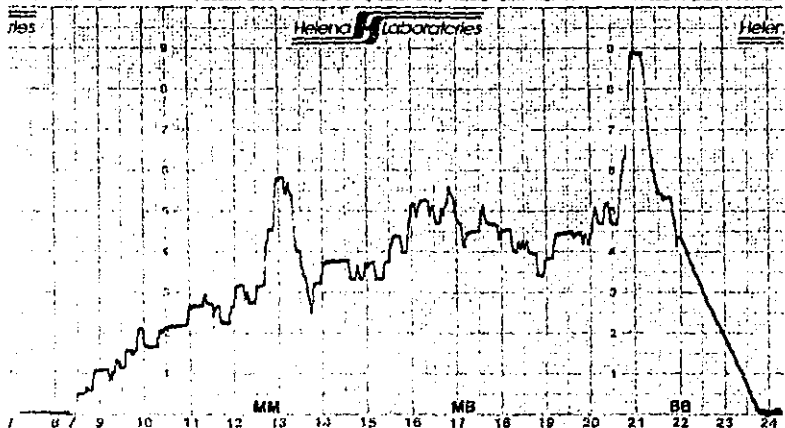
CK (MB) 29.54

CK (BB) 24.22

ESTA TESIS NO DEB.
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CASO No. 7

EXAS CAT. NO. 1042 CHELENA LABORATORIES CORP., BEAUMONT, TEXAS CAT. NO. 1052 CHELENA LABORATORIES I



INSTRUMENT
NO. 100
DATE 1962

26.63 41.68 31.68

PAT. NO. 4,234,134

14

CK (MM) 26.63 %
CK (MB) 41.68 %
CK (BB) 31.68 %

DISCUSSION

El daño cerebral basado en la determinación de CPK cerebral (BB) muestra resultados conflictivos. Existen estudios que demuestran su utilidad como parámetro para evaluar el pronóstico del paciente y que aunados con la Escala de Glasgow aumenten las probabilidades de certeza en relación al daño establecido (9, 10, 11, 12).

En la literatura sólo encontramos un estudio cuyos resultados negativos no correlacionan con lo antes mencionado. En él, los niveles de CPK cerebral (BB) en LCR no muestran diferencia estadísticamente significativa entre sujetos normales y otros con daño neurológico severo (26).

En nuestro estudio no encontramos una correlación estadísticamente significativa entre el nivel de CPK cerebral (BB) en LCR y la valoración neurológica mediante la escala de Glasgow. Este hecho de no detección de la enzima en el 60% de los casos puede ser atribuido a que los niveles no fueron significativos y, por lo tanto, no ser captados por los métodos empleados, sin embargo, esto no descarta que los niveles de CKBB puedan estar presentes. Esto bien pudiera ser condicionado por la sensibilidad del método, ya que se ha mencionado que el radioinmunoensayo es el método más sensible para su determinación (10). Podemos descartar error en la técnica ya que los resultados fueron corroborados por 2 métodos diferentes, sin embargo, ambos utilizando electrofóresis.

CONCLUSIONES

- 1.- No existe correlación estadísticamente significativa - entre los niveles de CPK cerebral (BB) en LCR y la escala de Glasgow modificada en niños con meningoencefalitis y por lo tanto no tiene utilidad clínica.

- 2.- El costo del proyecto fue alto y la disponibilidad de los reactivos y aparatos dificulta su empleo y posibles aplicaciones clínicas; sin embargo, deberán buscarse alternativas que lo sustituyan y permitan establecer un valor pronóstico en este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Klein JD, Feigin RD, Mc Cracken Jr GH: Report of the - task force on diagnosis and management of meningitis.- Pediatrics 1986, SUPP; 78: 959-979.
- 2.- Menkes, J.H.: Neurología Infantil. Infecciones del Sis- tema Nervioso. 2a. Ed. Barcelona: Salvat Editores; - - 1983: 233-252.
- 3.- Kumate, J. Gutiérrez G: Manual de Infectología. 10a. - Ed. México: Méndez Cervantes Editores; 1984: 161-179.
- 4.- Muñoz, O. Cantú-Martínez J. Trejo Pérez JA: Meningoen- cefalitis Purulenta. I. Etiología y Tratamiento anti- biótico Gac. Méd. Méx. 1979; 89-91.
- 5.- Jennett, B. Teasdale G.: Assesment of coma and impai- red consciousness. A practical scale. Lancet 1974; 2:- 81-84.
- 6.- Dean JM, Kaufman NO: Prognostic indicators in pedia- - tric near-drowning: the Glasgow coma scale. Crit. Car- Med 1981; 9: 533-539.
- 7.- Pelayo J A: Evaluación de la Escala de Glasgow para el coma, modificada para edades pediátricas. Tesis Recep- cional. México: U.N.A.M. 1984.
- 8.- Muñoz O, Cantú-Martínez J, Trejo-Pérez J A: Meningoen- cefalitis purulenta. II. Complicaciones de la fase agu- da y su manejo. Letalidad, secuelas y pronóstico. Gac- Med Mex 1979; 115: 91-93.

- 9.- Bakay AE, Ward AA: Enzymatic changes in serum and cerebrospinal fluid in neurological injury. *J Neurosurg* - 1983 58: 27-37.
- 10.- Editorial Review: Creatine Kinase BB in cerebrospinal fluid and blood: methodology and possible clinical application. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45: 481-487.
- 11.- Dubo H, Park DC, Pennington RJ: Serum creatine kinase in cases of stroke, head injury, and meningitis. *Lancet* 1967; 2: 743-748.
- 12.- Maas AIR: Cerebrospinal fluid enzymes in acute brain injury. I. Dynamics of changes in CSF enzyme activity after acute experimental brain injury. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 1977; 40: 655-665.
- 13.- Shields WD, Feldman RC: Serum CK-BB isoenzyme in preterm infants with periventricular hemorrhage. *J Pediatr* 1982; 100: 464-468.
- 14.- Cuestas AA: Creatine Kinase Isoenzymes in high-risk infants. *Pediatr Res* 1980; 14: 935-938.
- 15.- Becker M, Menzel K: Brain typical creatine kinase in the serum of new born infants with perinatal brain damage. *Acta Paediatr Scand* 1978; 67: 177-180.
- 16.- Vaegenes P, Kjekshus J, Torvik A: The relationship between cerebrospinal fluid creatine kinase and morphologic changes in the brain after transient cardiac arrest. *Circulation* 1980; 61: 1194-1199.

- 17.- Kjekshus JK, Vaagenes P: Assessment of cerebral injury with spinal fluid creatine kinase (CSF-CK) in patients after cardiac resuscitation. Scand J Clin Lab Invest - 1980; 40: 437-444.
- 18.- Longstreth JR, Clayson K.I, Chandler WL: Cerebrospinal-fluid creatine kinase activity and neurologic recovery after cardiac arrest. Neurology 1984;34: 834-837.
- 19.- Wayne L, Clayson K.I, Longstrth JR: Creatine kinase iso enzymes in human cerebrospinal fluid and brain. Clin - Chem 1984; 30: 1804-1806.
- 20.- Sherwin AL, Norris JW: Spinal fluid creatine kinase in neurologic disease. Neurology 1969; 19: 993-999.
- 21.- Katz AM, Liebman W: Creatine phosphokinase activity in central nervous system disorders and infectious. Am J- Dis Child 1970; 120: 543-546.
- 22.- Briem H, Lindquist L: Creatine kinase isoenzyme BB in cerebrospinal fluid from patients with meningitis and-encephalitis. J Infect Dis 1983; 148:180.
- 23.- Jorgensen FB, Badskjer J: creatine kinase Isoenzymes - in serum from children- especially focusing on CK-BB. Scand J Clin Lab Invest 1984; 44: 429-432.
- 24.- Cooper PA, Chalif DJ, Ramsey JF: Radioimmunoassay of - the brain type isoenzyme of creatine phosphokinase - - (CK-BB); A new diagnostic tool in the evaluation of pa tients with head injury. Neurosurg 1983; 12:536-541.

- 25.- Del Villar JL, Rodriguez Navarro J, Ramos G: CPK del LCR en traumatismos de cráneo; su valor pronóstico. - Rev Clin Esp 1973; 129: 487-488.
- 26.- Lisak RP, Craig FA: Lack of diagnostic value of creatine phosphokinase assay in spinal fluid. JAMA 1967; 199: 750-751.
- 27.- Wolintz AH, Jacobs LD, Christoff N: Serum and cerebrospinal fluid enzymes in cerebrovascular disease. Arch Neurol 1969; 20: 54-61.
- 28.- Zweig MH, Van Steirteghem A, Schechter AN: Radioimmunoassay of creatine kinase isoenzymes in human serum: Isoenzyme BB. Clin Chem 1978; 24: 422-428.
- 29.- Thompson RJ, Sarjerit J: Immunohistochemical localization of creatine kinase-BB isoenzyme to astrocytes in human brain. Brain Res 1980; 201: 423-426.
- 30.- Wevers RA, Reutelingsperger CPM, Dem B: Mitochondrial-creatine kinase in the brain. Clin Chim Acta 1981; - - 119: 209-223.