

11237
118
Zeje.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E
INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

"EVALUACION DEL ESTUDIO CITOQUIMICO DEL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO OBTENIDO A TRAVES DE UNA PUNCION LUMBAR TRAUMATICA EN NIÑOS CON SOSPECHA DE MENINGITIS BACTERIANA"

TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA EL

DR. IVAN OYERVIDES GARCIA

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRIA MEDICA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**
MEXICO, D.F.

1994



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 está 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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**EVALUACION DEL ESTUDIO CITOQUIMICO DEL LIQUIDO
CEFALORRAQUIDEO OBTENIDO A TRAVES DE UNA PUNCION
LUMBAR TRAUMATICA EN NIÑOS CON SOSPECHA
DE MENINGITIS BACTERIANA**

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA EL:

DR. CARLOS IVAN OYERVIDES GARCIA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

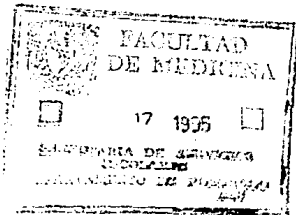
PEDIATRIA MEDICA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

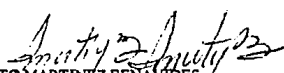
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

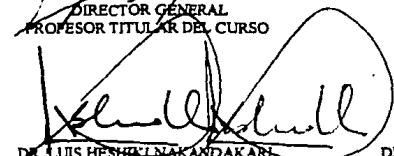
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



**EVALUACION DEL ESTUDIO CITOQUIMICO DEL LIQUIDO
CEFALORRAQUIDEO OBTENIDO A TRAVES DE UNA PUNCION
LUMBAR TRAUMATICA EN NIÑOS CON SOSPECHA DE
MENINGITIS BACTERIANA**


DR. HECTOR FERNANDEZ VARELA
DIRECTOR GENERAL
PROFESOR TITULAR DEL CURSO


DR. RIGOBERTO MARTINEZ BENAVIDES
SUBDIRECTOR GENERAL DE
ENSEÑANZA


DR. LUIS HESHEL MAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA Y POSTGRADO


DR. GERARDO DEL C. PALACIOS SAUCEDO
TUTOR DE LA TESIS

Para ti Mercedes:

**Por toda la paciencia y amor en
estos años.**

**EVALUACION DEL ESTUDIO CITOQUIMICO DEL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO
OBTENIDO A TRAVES DE UNA PUNCIÓN LUMBAR TRAUMÁTICA EN NIÑOS
CON SOSPECHA DE MENINGITIS BACTERIANA**

PALABRAS CLAVE: Punción lumbar traumática (PLT). Líquido cefalorraquídeo (LCR).
Examen citoquímico (CQ). Meningitis bacteriana (MB).

El objetivo del presente estudio es evaluar las diferencias del examen citoquímico (CQ) del líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido por punción lumbar traumática y no traumática. Evaluar la utilidad de CQ del LCR obtenido por punción lumbar para distinguir niños con y sin meningitis bacteriana (MB). Se diseñó un estudio prospectivo, observacional, transversal y comparativo. La evaluación de una prueba diagnóstica. El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Pediatría de la ciudad de México incluyéndose a 282 niños sometidos a punción lumbar por sospecha de neuroinfección de marzo a octubre de 1992.

Se obtuvieron por PLT 34 muestras de LCR, de las cuales 6 correspondieron a MB. De los 228 niños con punción lumbar no traumática 17 fueron casos de MB. Al comparar los valores de los niños con MB con y sin punción lumbar traumática, hubo reducción significativa en el número de leucocitos (Md 16 vs 572/mm³) y en el porcentaje de polimorfonucleares (28 vs 65%), y aumento significativo en la cantidad de proteínas (158 vs 59 mg/dL) y no significativo en la razón glucoorraquia/glicemia (0.75 vs 0.52). Ninguno de estos parámetros, incluyendo la razón de leucocitos Observados:Predichos (O:P) (0.96 vs 0.53), fue diferente al comparar los niños con punción lumbar traumática con y sin MB. La utilidad de todos los parámetros fue baja, y solo tuvieron una especificidad y valor predictivo negativo (VP-) adecuados la hipoglucoorraquia, el predominio de polimorfonucleares y la razón O:P de leucocitos mayor de 10. Además, la pleocitosis mostró una adecuada sensibilidad y valor predictivo positivo.

Aun cuando el examen citoquímico del LCR obtenido por punción lumbar traumática se modifica significativamente, los valores altos de especificidad y valor predictivo negativo de la razón O:P mayor de 10, de la hipoglucoorraquia y del predominio de polimorfonucleares permiten identificar adecuadamente a los niños con y sin meningitis bacteriana.

CYTOCHEMIC EVALUATION OF CEREBROSPINAL FLUID OBTAINING BY TRAUMATIC LUMBAR PUNCTURE IN CHILDREN WHO ARE SUSPECTED OF BACTERIAL MENINGITIS

The propose of this study in order to evaluate diferences of cerebrospinal fluid (CSF) obtaing by traumatic lumbar puncture (TLP) and non-traumatic lumbar puncture and the utility of cytochemic evaluation (CQ) from CSF gotten by traumatic lumbar puncture and discrimine child with and without bacterial meningitis (BM). METHODS & MATERIAL. The present study is transversal, comparative & observational. Which also includes an evaluation of diagnosis test. The material includes 262 children's where had lumbar puncture for been suspected of neuroinfection at the Pediatric National Institute of México D.F. between march to october of 1992. The etiologic agents that more frecuently found are *ECHO 34* (15 cases) *H. influenzae* tipe b (14 cases). RESULTS. From the data where obtain 34 samples of CSF, 6 of them corresponded to BM. With the 228 cases whitout TLP, 17 where cases of BM. Comparing the values of the children whit BM,with or without traumatic lumbar puncture, were foud singificative reduction in the number of white blood cells (Md 16 vs 572/mm³) and in percent of polymorphonuclear leucocytes (29 vs 65), and significant increment the amountment of proteins (158 vs 59 mg/dl) and non-significative ratio glycorrachia/glycemia (0.75 vs 0.52). Non of this parameters including the observed:predicted ratio from the number of white blood cells(O:P) (0.96 vs 0.53), it was diferent when comparing children whit traumatic lumbar puncture with and without BM. The utility of all parameters was low, because they only have specificity and negative predictive values hypoglycorrachia, the predominance of polymorphonuclear leucocytes and the O:P ratio>10; pleocytosis has shown and adecuated predictive values. Even thout the CQ of CSF obtain by traumatic lumbar puncture significant modificate, the high values of specificity and predictive negative values of the O:P ratio>10, hipoglycorrachia and polymorphonuclear predominance, aloude identify adecustement children whitout BM.

ANTECEDENTES

La meningitis bacteriana (MB) constituye un problema frecuente aun en nuestros días y afecta principalmente al grupo de edad pediátrica, además de ser una elevada causa de mortalidad, deja secuelas permanentes en un buen número de los sobrevivientes (1-7). Debido a esto, el diagnóstico temprano y el inicio de un tratamiento adecuado en fases precoces del padecimiento, son claves en su manejo (1-3), a pesar de numerosas pruebas de diagnóstico rápido de reciente desarrollo (3,7-8), el estudio citoquímico (CQ) del líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido a través de punción lumbar sigue siendo uno de los procedimientos iniciales básicos en el estudio de pacientes con este padecimiento (1-3,9-10). Sin embargo en ocasiones los resultados de este estudio CQ se ven oscurecidos por la presencia de sangre en el LCR debido a su obtención a través de una punción lumbar traumática (PLT) lo cual hace difícil su interpretación (11,12).

Se han propuesto numerosas soluciones matemáticas para corregir el efecto de la hemorragia sobre el número de leucocitos en el LCR, como comparar la razón de eritrocitos y leucocitos en el LCR sobre la misma razón en sangre periférica (1,11,13-17). Hasta hace poco la mayoría de la experiencia se basaba en estudios realizados *in vitro*; así Wilson y cols., demostraron poco efecto de la contaminación con sangre del LCR sobre el número de leucocitos, además evaluaron una fórmula para corregir el efecto de la sangre en el LCR (17).

Otros autores han evaluado este tema desde el punto de vista clínico y han encontrado que este tipo de fórmulas producen sobrecorrección del número de leucocitos, lo cual podría oscurecer el diagnóstico. Bonadio y cols. (12) evaluaron los parámetros habitualmente medidos en el CQ del LCR y encontraron que todos estos parámetros fueron útiles para distinguir pacientes con y sin MB; sin embargo estos estudios son retrospectivos, sin criterios metodológicos bien definidos y con un número pequeño de pacientes, la mayoría adultos (11,14,19).

En base a lo contradictorio de estos datos, a lo contradictorio de este problema y a la falta de una evaluación adecuada del estudio CQ del LCR obtenido a través de una PLT en el presente trabajo se evalúa la utilidad de este estudio como un instrumento diagnóstico en niños con sospecha de MB.

MATERIAL Y METODOS

Para evaluar la utilidad del estudio CQ del LCR obtenido por punción lumbar traumática en niños con sospecha de MB se diseñó un estudio observacional, comparativo, transversal y prolectivo; la evaluación de una prueba diagnóstica. Se incluyeron a todos los pacientes pediátricos fuera del período neonatal a los que se les realizó una punción lumbar con obtención de LCR por sospecha de neuroinfección en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México, D.F.. Se excluyeron a todos los pacientes con signos neurológicos anormales de más de dos semanas de evolución, antecedentes de intervención neuroquirúrgica previa de cualquier tipo y en cualquier tiempo, pacientes con catéter de derivación ventriculoperitoneal, con factores predisponentes para el

desarrollo de hemorragia intracraneana tales como trombocitopenia menor de $10,000/\text{mm}^3$ y/o alargamiento del tiempo de protrombina (menor del 60% de actividad), hidrocefalia, absceso cerebral como motivo de ingreso, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), inmunodeficiencia congénita o adquirida, pacientes bajo vigilancia oncológica, administración dentro de las 72 horas previas a la realización de la punción lumbar de por lo menos dos dosis endovenosas de antibióticos que cubren los gérmenes más frecuentes en MB y que penetran bien al SNC, o que recibieron previamente a la punción lumbar sangre o sus derivados antes de la toma de la muestra para el conteo de eritrocitos y leucocitos en sangre periférica. Se eliminaron aquellos pacientes que tuvieron cultivo y/o ELISA para anticuerpos o antígeno para *M. tuberculosis* en LCR positivo.

Se definió como LCR traumático a aquel con un recuento de eritrocitos igual o mayor a $1000/\text{mm}^3$ (12). Se consideró como caso sospecha de neuroinfección a todo paciente con datos de síndrome infeccioso y por lo menos uno de los siguientes síndromes encefálico y/o meníngeo. se definió como caso de MB a todo aquel paciente que llenó el criterio de definición de sospecha de neuroinfección mas la confirmación etiológica bacteriana (1).

A todos los pacientes se les cuantificaron el número de eritrocitos, plaquetas y leucocitos en sangre periférica, con cuenta diferencial por medio de Coulter-counter; se midió también el tiempo de protrombina y la glicemia. El estudio CQ del LCR incluyó el conteo y recuento diferencial del número de leucocitos, la medición del número de eritrocitos en cámara de Neubauer según la metodología descrita por Davidsohn y Henry (21). El contenido de glucosa (en LCR y sangre) se midió con el método de Ortotoluidina y el de proteínas con el empleo de ácido sulfosalicílico (21).

Se realizó tinción de Gram y de Zhiel-Neelsen en frotis directo al LCR de cada paciente, y se sembró en caldo de Tioglicolato o peptona enriquecido, y en agar chocolate y sangre de camero, además en un medio para el aislamiento primario de enterobacterias y en medio de Lowenstein-Jensen. Cada muestra de LCR fue sometida a coagulación (Phadedebact^R CSF test. Boule labs.) para la detección de antígenos de *H. influenzae* tipo b, *Streptococcus* del grupo B, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*. Cada muestra de LCR fue sembrada también en medios celulares (HEP I, HEP II, HELLA) para el aislamiento de virus (Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, México, D.F.).

Para medir las diferencias que se obtuvieron por el estudio CQ entre los grupos de LCR traumático y no traumático se realizó la prueba t de Student o bien, U-Mann-Whitney si los valores obtenidos no se acercaron a una distribución normal (23-24). Se determinaron la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los diferentes parámetros del estudio CQ del LCR. Además se construyó una curva de las características operativas para el receptor (ROC) de cada uno de los parámetros del estudio CQ para establecer su precisión global a través del área bajo la curva (25-26).

RESULTADOS

Del primero de marzo al 31 de octubre de 1992, 320 pacientes fueron sometidos a una PL para la obtención de LCR por sospecha de neuroinfección, de estos se excluyeron a 58 debido a que presentaban uno o más de los criterios respectivos. Los 262 niños restantes corresponden a la muestra estudiada. La edad de los pacientes osciló de 1 mes a 17 años con un promedio de 3 años 4 meses. Predominaron los pacientes del sexo masculino con una relación masculino/femenino de 1.7 a 1.

En 34 pacientes (13%) el LCR fue obtenido por una PLT y en 228 casos por una punción lumbar no traumática (87%). De los 23 casos en los que se estableció el diagnóstico de MB (8.8%), en 6 se trató de pacientes con una PLT. Veinte casos correspondieron a pacientes con neuroinfección de etiología viral diagnosticada por cultivo de virus en los medios señalados, y en un caso el diagnóstico fue de meningitis tuberculosa. De los agentes bacterianos identificados el más frecuente fue *H. influenzae* del tipo b en un 60.6%. Los agentes virales que se identificaron fueron ECHO tipo 34, *Coxsackie b 24* y *Adenovirus*; todos estos casos fueron pacientes cuyo LCR fue obtenido por una punción lumbar no traumática (cuadro 1)

7

Al comparar los pacientes con y sin MB cuyo LCR fue obtenido por una PLT (grupo a y b) no hubo diferencia significativa en los diferentes parámetros medidos del estudio CQ (cuadro 2). Al contrastar los pacientes con MB con y sin PLT (grupos a y c) no hubo diferencia significativa en todas las variables estudiadas con excepción del número de leucocitos, el cual se redujo significativamente en el grupo cuyo LCR fue obtenido a través de una PLT ($p < 0.04$); sin embargo, se observó una tendencia a la reducción en el predominio de polimorfonucleares y al aumento en la cantidad de glucosa en el LCR en el mismo grupo de pacientes (cuadro 2).

De manera similar, no se detectaron diferencias significativas en los diferentes parámetros del CQ del LCR entre los grupos de pacientes con punción lumbar traumática y

MB y sin punción lumbar traumática sin MB (grupo a y d). A pesar de que la mediana en ambos grupos fue de 28, la cantidad de proteínas fue significativamente mayor en los pacientes sin MB y un LCR traumático, al compararlos con los pacientes sin MB y LCR no traumático (grupo b y d) ($p < 0.0007$). La razón de leucocitos observados/predichos (O:P) fue similar en los pacientes con y sin MB cuyo LCR fue obtenido a través de una PLT (cuadro 2).

Al evaluar el rendimiento diagnóstico de cada uno de los parámetros medidos, la utilidad general de todos fue baja. El valor predictivo positivo de todas estas variables resultó bajo y, aunque el valor predictivo negativo fue adecuado en todos los parámetros medidos, solo tres de estos mostraron una adecuada especificidad: predominio de polimorfonucleares (93%), razón O:P > 10 (92%) e hipoglucoorraquia (86%). Tuvieron una adecuada sensibilidad solo la pleocitosis (100%) y la hiperproteínoorraquia (67%), aunque tuvieron bajos valores predictivos positivos (cuadro 3). Además, el área bajo la curva ROC fue pequeña en todos los parámetros medidos.

DISCUSION

La contaminación con sangre del LCR durante la realización de una PLT es un evento frecuente, algunos autores han reportado que ocurre con una frecuencia variable relacionada con el grado de entrenamiento del personal médico y paramédico para la realización de este procedimiento. El 12.4% detectado en este estudio corresponde con la frecuencia detectada previamente (1, 3, 9, 10-12).

Durante mucho tiempo se ha intentado encontrar una fórmula que sea útil para corregir el error que produce una PLT en el estudio CQ del LCR, enfocado principalmente a la modificación que se da en el número de leucocitos; probándose primero relaciones fijas entre el número de leucocitos y eritrocitos de la sangre periférica tratando de correlacionarlo con los encontrados en el LCR (17), hasta postular la relación O:P como parámetro fundamental para distinguir al grupo de pacientes con MB. En 1990 Bonadio y cols. (12) analizan todos los parámetros que se valoran al LCR llegando a la conclusión que todos son útiles para diferenciar pacientes con y sin MB.

El valor predictivo negativo fue adecuado para todos los parámetros, sin embargo tuvieron una especificidad adecuada solamente 3 de las variables: predominio de polimorfonucleares, la razón O:P>10 y la hipogluorraquia, lo que traduce que se modificaron poco después de la contaminación con sangre, implicando que cuando estos parámetros resulten dentro de límites normales en realidad no hay MB.

En general la conducta que se siguió cuando se tiene a un paciente con sospecha de neuroinfección en el que se obtuvo LCR por punción lumbar traumática, es hospitalizarlo e iniciar un tratamiento empírico antibacteriano, por eso resulta muy importante poder descartar con la mayor seguridad a los niños que no tienen MB, los cuales de otra manera se hospitalizarían y recibirían un tratamiento innecesario, de ahí la importancia de poder contar con exámenes lo suficientemente específicos, con un buen valor predictivo negativo ya que la frecuencia con que se obtiene un LCR por punción lumbar traumática es elevada.

Por otra parte la sensibilidad elevada para la pleocitosis y la hiperproteínoorraquia, con valores predictivos positivos bajos, traduce la elevación producida en estos por la contaminación con sangre del LCR, lo que explica el alto número de falsos positivos en estos exámenes.

La baja sensibilidad con bajos valores predictivos positivos encontrados en la hipoglucoorraquia, en el predominio de polimorfonucleares y en la razón O:P; en general, reflejan la marcada alteración que produce la contaminación con sangre en el LCR y la incapacidad de estos para detectar pacientes con MB, no siendo útiles para establecer diferencias cuando el LCR se obtiene por punción lumbar traumática.

Los virus fueron una de las etiologías más frecuentes de todos los casos de neuroinfección en el presente estudio; de estos, ECHO 34 fue el más frecuente debido a la ocurrencia durante los primeros meses del estudio de un brote de neuroinfección por este virus en la comunidad en la cual fue realizado este estudio. Los agentes bacterianos que se identificaron no muestran variaciones importantes respecto a lo reportado en otros estudios, en los que se utilizan los mismos métodos para la identificación y aislamiento. Únicamente y al igual que otros reportes de nuestro medio (3,6), no se encontró la frecuencia reportada por la literatura internacional de infecciones por *N. meningitidis* (1-3, 8, 12).

Pese a esto, el grupo de pacientes con MB y punción lumbar traumática en el presente estudio es pequeño, pudiendo condicionar sesgos en el análisis estadístico y desvirtuando importantemente los resultados obtenidos. Dado lo frecuente de este problema se requieren más estudios con criterios metodológicos bien definidos y estandarizados para identificar la utilidad real de estos exámenes.

CUADRO 1

AGENTES ETIOLOGICOS IDENTIFICADOS

AGENTE ETIOLOGICO	NUMERO DE CASOS
H. influenzae tipo b	14
E. coli	3
S. pneumoniae	2
K. pneumoniae	1
E. cloacae	1
S. pyogenes	1
S. alfa hemolítico	1
ECHO tipo 34	15
Coxsackie B-24	4
Adenovirus	1
M. tuberculosis	1

CUADRO 2

VALORES OBTENIDOS EN EL EXAMEN CITOQUIMICO*

	LEUCOCITOS (#/mm ³)	POLIMORFO- NUCLEARES %	GLUCOSA (LCR/sérica)	PROTEINAS (mg/dl)	RAZON O:P DE LEUCOCITOS
PUNCION LUMBAR TRAUMATICA					
a CON MENINGITIS BACTERIANA	16 (10-380)	29 (0-75)	0.75 (0.56-0.96)	158 (14-208)	0.96 (0.32-8.10)
b SIN MENINGITIS BACTERIANA	11 (1-484)	5 (0-80)	0.69 (0.40-1.12)	28 (12-1585)	0.53 (0.001-16.2)
PUNCION LUMBAR NO TRAUMATICA					
c CON MENINGITIS BACTERIANA	572 (1-7800)	65 (0-94)	0.52 (0.02-1.20)	59 (11-576)	
d SIN MENINGITIS BACTERIANA	5 (0-836)	0 (0-99)	0.67 (0.15-1.19)	28 (3-471)	
	a/b: p 0.21 a/c: p 0.04 a/d: p 0.09 b/d: p 0.07	a/b: p 0.01 a/c: p 0.31 a/d: p 0.70 b/d: p 0.90	a/b: p 0.75 a/c: p 0.50 a/d: p 0.62 b/d: p 0.89	a/b: p 0.47 a/c: p 0.62 a/d: p 0.07 b/d: p 0.0007	p 0.25

* Valores expresados en Md (limites)

CIQG

CUADRO 3

RENDIMIENTO DIAGNOSTICO *

	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VALORES PREDICTIVOS POSITIVOS	VALORES PREDICTIVOS NEGATIVOS
PLEOCITOSIS	100	36	25	100
RAZON O:P>1	33	64	11	81
RAZON O:P>10	0	92	0	81
POLIMORFONUCLEARES >50%	16	93	20	83
HIPOGLUCORRAQUIA	0	86	0	80
HIPERPROTEINORRAQUIA	67	43	20	86

* Del examen citoquimico del liquido cefalorraquideo obtenido por puncion lumbar traumatica en pacientes con meningitis bacteriana

CIOG

BIBLIOGRAFIA

1. Feigin R.D., Cherry J.D.: Tratado de enfermedades infecciosas pediátricas. Madrid: Ed. Importécnica, 1981.
2. Klein J.O., Feigin R.D., McCracken G.H., Report of task force on diagnosis and management of meningitis. *Pediatrics* 1988; 78(suppl): 959-982
3. Gonzalez S.N., Torales T.A.N., Gómez B.D.: Infectología clínica pediátrica. 4a. edición México: Ed. Trillas, 1988.
4. Jiang Z.D., Yun L.X., Ya W.Y. et al. Long-term impairments of brain and auditory functions of children recovered from purulent meningitis. *Develop Med Child Neurol* 1990; 32: 473-480
5. Pike MG., Wong P.K., Bencivenga R., et al. Electrophysiologic studies, computed tomography, and neurologic outcome in acute bacterial meningitis. *J. Pediatr* 1990; 118: 702-706.
6. Palau C.J.M., Hernandez P.M., Pleites S.E.B., y cols. Meningitis por gérmenes gramnegativos. *Rev Enf Infect Ped* 1989; 8: 101-105.
7. Dodge P. Sequelae of bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis* 1988; 5: 618-620.
8. Nelson N, Eeg-Olofsson O, Larsson L, et al. The diagnostic and predictive value of cerebrospinal fluid lactate in children with meningitis. *Acta Paediatr Scan* 1986; 75: 52-57.
9. Baker R.C., Lenane A.M. (The predictive value of cerebrospinal fluid differential cytology in meningitis. *Pediatr Infect Dis* 1989; 8: 329-330.
10. Petitto F, Plum F. The lumbar puncture. *New Engl J Med* 1974; 290: 225-226.
11. Novak R.W. Lack of validity of standard corrections for white blood cell counts of blood-contaminated cerebrospinal fluid in infants. *AJCP* 1984; 82: 95-97.

12. Bonadio W.A., Smith D.S., Goddard S., Burroughs J., Khaja G. Distinguishing cerebrospinal fluid abnormalities in children with bacterial meningitis and traumatic lumbar puncture. *J Inf Dis* 1990; 162: 251-254.
13. Mayefsky J.H., Roghmann K.J. Determination of leukocytosis in traumatic spinal tap specimens. *Am J Med* 1987; 82: 1175-1181.
14. Rubinstein J.S., Yoguev R. What represents pleocytosis in blood-contaminated ("traumatic tap") cerebrospinal fluid in children?. *J Pediatr* 1985; 107: 249-251.
15. Adams R.D., Victor M.: principles of Neurology, ed 2. New York: McGraw-Hill, 1981.
16. Fishman R.A.: Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system. Philadelphia: Saunders, 1980.
17. Wilson J.W., Stevens J.B. Effects of blood contamination on cerebrospinal fluid analysis. *JAVMA* 1977; 171: 256-258.
18. Solomon P., Dailey M.E., Fremont-Smith f. Contamination of the cerebrospinal fluid by blood.- *Arch Neurol Psychiatry* 1934; 31: 122-123.
19. Osborne J.P., Pizer B. Effect on the white cell count of contaminating cerebrospinal fluid blood. *Arch Dis Child* 1981; 56: 400-401.
20. Lynch, Raphael, Mellor, Spare.: Métodos de laboratorio. 2a. Ed. México: Interamericana, 1972: 128.
21. Todd-Sanford, Davidsohn I, Henry J.B.: Diagnóstico clínico por el laboratorio. 6a Ed. Barcelona: Salvat, 1979, 1289-1307.
22. Linnet K. Caomparison of quantitative diagnostic tests: type I error, power, and sample size. *Stat Med* 1987, 6: 147-158.
23. Daniel W.W. Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud. 3a. Ed. México: Ed. Trillas, 1972.
24. Siegel S. Estadística no paramétrica. Aplicada a las ciencias de la salud. 3a. Ed. México: Ed. Limusa, 1987.

25. Fletcher R.H., Fletcher S.W., Wagner E.H. *Epidemiología clínica*. Bogotá: Ed. Consulta, 1989.

26. Hanley J.A. McNeil B.J. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148: 839-843.