

1237
2es
78



HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

AFILIADO A LA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA U. N. A. M.

**HIATO ANIONICO EN EL LIQUIDO
CEFALORRAQUIDEO**

**DIAGNOSTICO TEMPRANO DE LA
MENINGITIS BACTERIANA**

**TESIS Y TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA
PARA OBTENER EL TITULO EN
PEDIATRIA MEDICA
DRA. MARISA RENEE GONZALEZ ALVES**

MEXICO, D. F.

1985

FALL. DE ORIGEN



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.

I N D I C E

- 1) **Introducción y objetivos**
- 2) **Histología de las meninges**
- 3) **Fisiología del líquido cefalorraquídeo**
- 4) **Meningitis:**
 - a) **Etiología**
 - b) **Epidemiología**
 - c) **Fisiopatología**
 - d) **Clinica**
 - e) **Diagnóstico**
 - f) **Anatomía patológica**
- 5) **Determinación del hiato aniónico y sus usos**
- 6) **Determinación de la deshidrogenasa láctica y sus usos**
- 7) **Material y métodos**
- 8) **Resultados**
- 9) **Discusión y conclusiones**
- 10) **Casos clínicos**
- 11) **Bibliografía**

INTRODUCCION Y OBJETIVOS

Si bien el número de muertes atribuidas a enfermedades infecciosas diversas ha disminuido entre diez y doscientas veces en los últimos cincuenta años, el número de muertes por meningitis bacteriana sólo se redujo a la mitad en el mismo período de tiempo (16).

La incidencia de meningitis bacteriana ha aumentado de frecuencia durante la última década, principalmente como consecuencia del aumento de *Haemophilus influenzae* y en los últimos años la mayor incidencia de *Streptococcus agalactiae* (4).

Es muy importante fundamentalmente en niños el diagnóstico temprano y certero de la meningitis bacteriana, ante la sospecha clínica de la misma por historia clínica o examen físico.

La tardanza en el diagnóstico trae como consecuencia el retardo en el inicio de una terapéutica adecuada, aumentando el riesgo del daño cerebral irreparable el cual puede evitarse.

El procedimiento más importante para el diagnóstico es el estudio del líquido cefalorraquídeo, obtenido mediante punción lumbar, el cual nos da datos característicos.

Los antibióticos o quimioterápicos administrados al niño antes de efectuar la punción lumbar (aún una sola dosis) , pueden alterar la reacción celular y el contenido de glucosa del líquido, así como impedir el cultivo del germen (3) (16).

Esto hace difícil distinguir entre una meningitis bacteriana parcialmente tratada y una meningitis aséptica o viral (1).

Por esta razón se ha tratado de encontrar otros métodos diagnósticos que puedan detectar fácil y rápidamente una infección.

Reportes recientes de Pavlaski, Kenneth, McCormick y Peter muestran la posible utilidad de la determinación del hiato aniónico en el líquido cefalorraquídeo para detectar la meningitis bacteriana (10).

En el presente trabajo se analizará el método, sus ventajas y desventajas y se presentará un estudio realizado en el Hospital Infantil Privado, en pacientes sin infección del SNC con meningitis viral o aséptica, meningitis bacterianas y parcialmente tratadas.

HISTOLOGÍA DE LAS MENINGES

El encéfalo y la médula espinal están protegidos por una caja ósea y por tres capas de tejido conectivo denominadas meninges.

La más interna que se aplica directamente sobre la superficie del cerebro se denomina piamadre, la segunda la capa media es la aracnoides; la más externa es la duramadre (6).

La piamadre está formada por haces entrelazados de fibras colágenas y algunas redes elásticas finas, que están cubiertas por una membrana continua de células aplanadas, morfológicamente similar al mesotelio. La membrana contiene unos pocos fibroblastos, macrófagos y un gran número de vasos sanguíneos que por vía de la piamadre alcanzan el encéfalo (20).

La aracnoides recibe este nombre porque se halla separada de la piamadre por una red de trabéculas que recuerda a una tela de araña. Está formada por fibras colágenas y elásticas; el espacio que queda entre ambas cubiertas circula el líquido cefalorraquídeo.

La duramadre es la capa más externa de consistencia firme y está formada por tejido conectivo denso (6).

Las fibras colágenas están mezcladas con fibras elásticas; el espacio que queda entre la duramadre y la aracnoides se denomina espacio subaracnoideo (20).

La superficie externa de la duramadre, linda con el espacio epidural.

En el cráneo no hay espacio epidural potencial porque en este sitio la duramadre está fusionada con el periostio interno de los huesos craneanos.

La duramadre craneal, por lo tanto, se describe a menudo con dos capas: la interna, simi~~l~~ de lo que se ha denominado duramadre en el conducto vertebral y la externa, el periostio de los huesos del cráneo; sin embargo como estas dos capas se unen entre sí, la duramadre del cráneo está unida a los huesos del mismo. Las capas mencionadas se separan en sitios específicos. En estos sitios la capa interna, se extiende hacia la profundidad por las cisuras encefálicas para formar grandes espacios que son de forma triangular al corte transversal, están revestidos de endotelio y constituyen los senos de la duramadre (6).

Barrera hematoencefálica .- Las sustancias de gran peso molecular no pasan al líquido cefalorraquídeo, por lo tanto se dice que hay una barrera hematocefalorraquídea y hematoencefálica entre la sangre y los líquidos cefalorraquídeo y encefálicos respectivamente.

Esta barrera se halla en los plexos coroideos y en todas las partes del parénquima excepto en la hipófisis donde las sustancias difunden con facilidad hacia los espacios tisulares (20).

Esto es importante porque el hipófisis responde a los cambios en la osmolaridad y concentración de glucosa de los líquidos corporales y estas respuestas pro-

porcionan las señales que regulan por retroalimentación las respuestas hipotalámicas (18).

Son muy permeables al agua, oxígeno y dióxido de carbono, así como a la mayor parte de las sustancias hidrosolubles como el alcohol y muchos anestésicos; es poco permeable a los electrolitos como el sodio, cloruros y potasio y casi impermeable a sustancias como el arsénico azufre y oro.

La existencia de la barrera impide lograr concentraciones eficaces de varios medicamentos en el tejido cerebral; la causa de la poca permeabilidad de la barrera se debe a la forma de unión de las células endoteliales, las uniones estrechas sirven de protección al tejido cerebral; uno de los electrolitos más controlados es el potasio, manteniéndose en valores bajos aún en hipercalcemia sanguínea. Esto permite que las neuronas generen potenciales eléctricos altos. La barrera hematoencefálica también impide que penetren sustancias como la acetilcolina, noradrenalina, dopamina y glicina (20) (21).

FISIOLOGIA DEL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

DISTRIBUCION DEL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

Los ventrículos cerebrales, el canal central de la médula espinal y los espacios subaracnoideos contienen líquido cefalorraquídeo que protege al delicado tejido del sistema nervioso.

Actúa como colchón absorbiendo y distribuyendo las fuerzas internas y externas, es un amortiguador hidráulico de los golpes. Por variaciones en su volumen, regula la capacidad total del cráneo y del canal espinal (2).

El líquido cefalorraquídeo circula libremente de los plexos coroideos de los ventrículos laterales, pasa a través del agujero de Monro al tercer ventrículo. Allí se une al formado en el tercer ventrículo y pasa al cuarto ventrículo por el acueducto de Silvio. De ahí pasa al espacio subaracnoideo por un orificio medio de Magendie y dos laterales de Luschka; después circula por las cisternas subaracnoideas y de la base (2) (20).

LUGARES DE FORMACION DEL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

La mayor parte del mismo se forma en los plexos coroideos que son pequeñas estructuras en forma de panacho, ricos en capilares que derivan de los vasos piales que se proyectan en la luz del ventrículo; las superficies libres de los plexos están cubiertas de un

epitelio cuboide a través del cual pasa líquido tisular que adquiere en ese curso composición química definitiva del líquido cefalorraquídeo (21). El mecanismo de la elaboración del líquido cefalorraquídeo es poco conocido, es el resultado de una diálisis, secreción o combinación de ambos procesos. Una pequeña parte del líquido cefalorraquídeo se forma en los espacios subaracnoideos y perivascular.

El líquido cefalorraquídeo se forma, circula y absorbe continuamente; se calcula que alrededor de 430 a 450 ml de líquido cefalorraquídeo se produce diariamente y se cambia cada 6-7 horas.

DESARROLLO DE LOS PLEXOS COROIDEOS

La porción del tubo neural que pasará a constituir el techo de los ventrículos tercero y cuarto se adelgaza, quedando formada sólo por una capa de células cúbicas que comprende el epéndimo y la pialacnoides vascular que lo recubre; a este nivel la pialacnoides presiona sobre el epéndimo y se proyecta en los ventrículos para constituir estructuras en forma de borla: los plexos coroideos.

Un fenómeno análogo tiene lugar en la pared interna de los hemisferios cerebrales; siguiendo la unión de éstos con la porción del cerebro anterior, (tálamo) lo cual explica el desarrollo de los mismos en los ventrículos laterales.

Así se forman cuatro: uno en el tercer ventrículo, uno en el cuarto y dos en los ventrículos laterales (2) (20) (21).

ESTRUCTURA MICROSCOPICA DE LOS PLEXOS COROIDEOS

Tienen la forma de una hoja que cuelga de un tallo, cada hoja está provista de una arteriola capilar; los capilares se vuelven tortuosos, elevando al epitelio, se forman así las vellosidades.

El epitelio que recubre los plexos se desarrolla a partir del epéndimo y se apoya en un tejido conectivo fino proveniente de la piaracnoides.

PRODUCCION Y CIRCULACION DEL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

El mecanismo de producción no se conoce totalmente; las fuerzas que lo mueven de un compartimiento a otro son las mismas que rigen para los demás fluidos que se mueven a través de un epitelio. El epitelio genera un movimiento activo de solutos, el cual se acompaña de un movimiento pasivo del agua; el epitelio modifica el líquido transformándolo así en líquido cefalorraquídeo. La circulación no es igual en todos los compartimientos; la velocidad y la dirección del flujo dependen en parte de la compleja estructura del espacio subaracnoideo, de los gradientes de presión, secundarios a las pulsaciones arteriales y respiratorias y los cambios bruscos de postura (20) (21)

La absorción del líquido cefalorraquídeo se realiza en las vellosidades aracnoideas que son pequeñas proyecciones de la aracnoides en algunos de los senos venosos de la duramadre; las vellosidades aracnoideas están cubiertas por una membrana continua con el endotelio de los senos venosos, estas células a su vez están unidas formando canales que conectan el espacio subaracnoideo con los senos venosos.

La absorción se produce por la acción de las fuerzas hidrostáticas lo cual es mayor en el líquido cefalorraquídeo que en los senos venosos en condiciones normales, por lo que del espacio subaracnoideo pasa a los senos venosos y de ahí a la circulación general.

COMPOSICION

Normalmente el líquido es claro, transparente, a semejanza del líquido tisular, contiene sales inorgánicas, escasas proteínas y unas pocas células, todas linfocitos.

Los valores normales son:

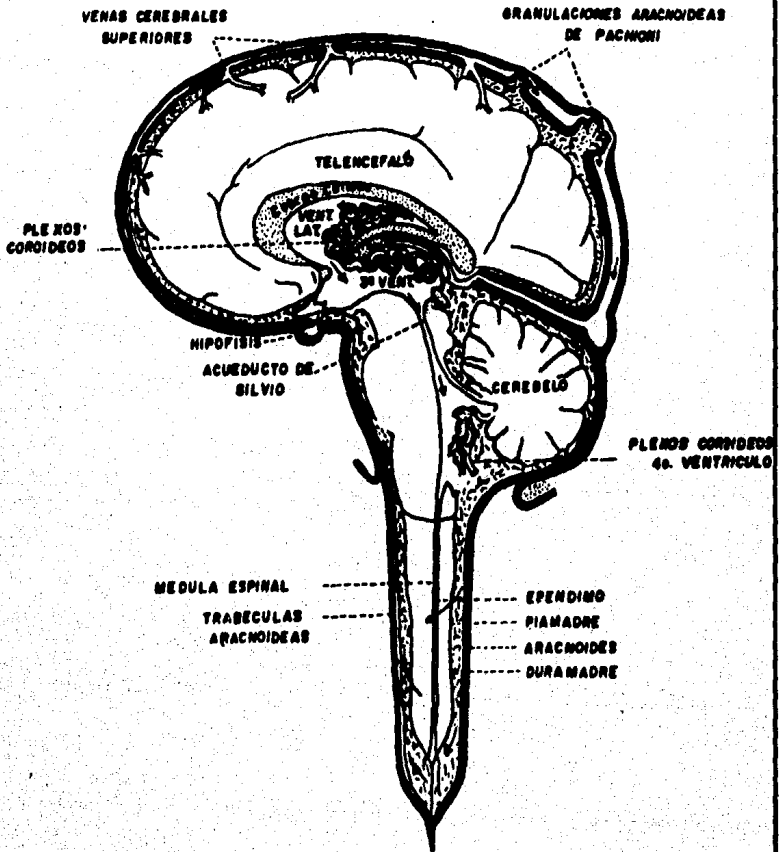
Densidad	1 007
Ph	7.35
Cloruros	120/130 meq/lt
Glucosa	65 mg/100 ml
Proteínas	
Lumbares	15-45mg/100 ml
Cisternales	10-25 mg/100 ml
Ventriculares	5-15 mg/100 ml

FUNCION DEL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

Las funciones son varias: actúa como mecanismo mecánico de defensa del encéfalo al actuar como amortiguador impidiendo o disminuyendo la transmisión de fuerzas trepidantes o choques (18).

Puede concebiblemente acarrear materiales nutritivos al sistema nervioso central y eliminar los metabolitos; el intercambio de agua se hace rápidamente lo cual permite que el líquido cefalorraquídeo permanezca isotónico con los otros líquidos corporales (20). El equilibrio ácido-base del mismo es un vehículo de transporte de hormonas que se producen en el cerebro y son transportadas a los sitios efectores (18) (21). Algunas de estas funciones han llevado a considerarlo como linfa.

FIGURA # 1



(adaptado de Adams R.).

M E N I N G I T I S

DEFINICION

El término meningitis bacteriana indica una inflamación de las meninges, resultante de una infección bacteriana de las mismas. Los agentes causales pueden describirse colectivamente como seres vivos invasores, pertenecen a cuatro clases: una de ellas incluye las bacterias, las propiedades intrínsecas de estos agentes los identifica como especie, la elaboración de exotoxinas es un atributo intrínseco de algunas bacterias que están directamente relacionados con la enfermedad; su capacidad de invadir y multiplicarse, su capacidad para inducir enfermedad y su virulencia (gravedad de la enfermedad) (16). Los agentes bacterianos pueden ser múltiples.

ETIOLOGIA

Depende de la edad del paciente y de un número de factores que predisponen al huésped a la infección bacteriana o alteran la respuesta del huésped a la infección por microorganismos. Durante los dos primeros meses de vida, los gérmenes más frecuentes como agentes causales son los gram negativos de la flora entérica y el Streptococcus B; los gérmenes más frecuentes en niños de dos meses a doce años son: H Influenzae, S. Pneumoniae y N. Meningitidis; la infección por H. Influenzae se encuentra a cualquier edad pero la frecuencia disminuye después de los cinco años (16) (4).

En los niños mayores de cinco años los gérmenes que habitualmente causan infección son: S. Pneumoniae N. Meningitidis. Cuando la respuesta del huésped está comprometida por defectos anatómicos o inmunológicos pueden aparecer otros gérmenes como causantes de la enfermedad como son: Pseudomonas, Salmonella, Staphilococcus o Serratia.

La etiología de la meningitis bacteriana en orden de frecuencia y en relación con la edad (22)

De 0 a 6 meses

E. Coli
Klebsiella
Proteus s/p
Staphilococcus
H. Influenzae
P. Auruginosa

De 6 meses o más

Sterptococcus del grupo B
Haemophilus Influenzae
Diplococcus Pneumoniae
Staphilococcus
N. Meningitidis

EPIDEMIOLOGIA

Ocurre más frecuentemente en el sexo masculino que en el femenino, fundamentalmente en la infancia (16) La enfermedad tiene distribución universal, con epidemias causadas por el meningococo. Aproximadamente

el 66% de los pacientes tienen antecedentes de enfermedad respiratoria o digestiva previa y en menor proporción infección de vías urinarias o cutáneas (22).

FISIOPATOLOGIA

La meningitis bacteriana se debe más comúnmente a la diseminación hematógena de microorganismos a partir de focos de infección distante, puede ser también secundaria a focos de infección contiguas por ejemplo abscesos mastoideo, de senos paranasales, otitis purulentas, neumonías, etc (16).

Los traumatismos craneoencefálicos pueden preceder a una meningitis, también las intervenciones neuroquirúrgicas ejemplo derivación por hidrocefalia; existen factores que aumentan la predisposición del huésped ejemplo los recién nacidos están predispuestos a la septicemia y a la meningitis por inmadurez de los mecanismos inmunológicos contra el agente agresor.

Los déficits congénitos de las tres clases de inmunoglobulinas pueden predisponer a la infección bacteriana grave, así como los déficits combinados de los linfocitos T y B (16).

El uso de radioterapia o inmunosupresores aumenta también la incidencia de esta enfermedad. La malnutrición también aumenta la incidencia de meningitis, tanto en niños como en adultos, puesto que provoca alteración de la inmunidad celular, disminución del complemento y alteraciones de la fagocitosis (18).

La infección primaria del huésped normal en otros órganos se asocia con una mayor incidencia de meningitis (16); el microorganismo infectante también es importante, por ejemplo se ha visto que la configuración antigénica de la cápsula de H. Influenzae tipo B tiene gran importancia en la virulencia de dicho germen. El exudado se distribuye alrededor de las venas y de los senos venosos, en la convexidad del cerebro; los signos meníngeos durante la fase aguda de la enfermedad se debe probablemente a la inflamación de las raíces sensitivas de los nervios.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La inflamación de las meninges generalmente se manifiesta como náuseas, vómitos, irritabilidad, anorexia, confusión, fotofobia y rigidez de nuca: en algunos casos se asocian los signos de Kerning y Brudzinski; todos estos hallazgos sugieren irritación de las raíces nerviosas (sensitivas) que provocan la contractura muscular antiálgica. En los neonatos y lactantes los signos de irritación son mínimos o nulos en su lugar hay irritabilidad, con rechazo de alimento y distermias. Hay aumento de presión intracraneana y se manifiesta como cefalea en los niños mayores y fontanela hipertensa en neonatos y lactantes (18).

El edema de papila es poco frecuente en la meningitis aguda y si se encuentra se deben buscar otras causas como oclusión de los senos venosos, empiema subdural, abscesos cerebrales, etc.

La meningitis frecuentemente se asocia a secreción inadecuada de hormona antidiurética, lo que causa retención de agua y eliminación de sodio por el riñón con aumento de la presión intracraneana; la toxina del meningococo actúa de manera similar con signos de hipertensión muy elevada; pueden verse parálisis transitorias o permanentes de los pares craneanos; son relativamente frecuentes la sordera, o las alteraciones de la rama vestibular del octavo par.

Las convulsiones ocurren en alrededor del 30% de los niños con meningitis bacteriana, aparecen durante los primeros días de hospitalización y no son de valor pronóstico.

Las convulsiones de difícil control que aparecen después del cuarto día de hospitalización se acompañan frecuentemente de daño cerebral permanente.

Podemos agrupar las manifestaciones clínicas en los siguientes síndromes: (18)

Síndrome infeccioso y/o séptico

- fiebre
- cuadro diarreico
- cuadro respiratorio
- fascies tóxicas
- hepatoesplenomegalia
- alteraciones de la coagulación
- petequias
- sangrado del tubo digestivo
- anorexia

Síndrome encefálico

- alteraciones del estado de conciencia
- somnolencia, estupor
- delirio, coma
- crisis convulsivas
- irritabilidad
- crisis oculógiras
- hipertonia

Síndrome meníngeo

- rigidez de nuca
- Brudzinski cefálico y contralateral
- Kerning

Hipertensión intracraneana

- vómitos
- cefalea
- abombamiento de la fontanela
- edema de papila
- separación de suturas

Datos focales de lesión

- Lesión de pares craneales
- Lesión de neurona motora superior

DIAGNOSTICO

La punción lumbar se debe realizar siempre que se sospeche meningitis. Se debe medir la presión del líquido cefalorraquídeo y examinarlo química y bacteriológicamente.

Se examinará aspecto, color, proteinorraquia y glucorraquia. Se debe contar el número total de células, si la punción fue traumática se pueden lisar los glóbulos rojos con ácido acético y repetir el recuento de células.

Se realizará la punción lumbar en decúbito lateral con rigurosa asepsia y se utilizará un quinqué 21 ó 22. Se recogerán cuatro tubos que se procesarán de inmediato.

En la meningitis bacteriana encontramos aspecto turbio, proteínas aumentadas, glucosa baja, células aumentadas con predominio de polimorfonucleares. El frotis y el cultivo identificarán el germen.

El uso de antibióticos antes de la punción lumbar altera los resultados del mismo, resultando así difícil el diagnóstico diferencial (3).

La inmunoelectroforesis es un método útil para la detección rápida de la meningitis causada por H Influenzae tipo B, S. Neumoniae, N. Meningitidis del grupo A, B y C.

Metodología.- Consiste en la detección del antígeno bacteriano incluso en pacientes tratados con antibióticos; el método es más eficaz cuando se hace simultáneamente en orina, líquido cefalorraquídeo y suero. El 44 % de todos los pacientes ha recibido antibióticos antes de

realizar la punción lumbar diagnóstica.

El hemocultivo es positivo en el 80% de los casos de pacientes con meningitis bacteriana por H Influenzae, 52% de los pacientes con meningitis por Neumococo y 33% de los infectados por meningococo.

ANATOMIA PATOLOGICA

Al inicio las células inflamatorias invaden las meninges, sin gran afectación del cerebro o de las superficies endimarias subyacentes.

Microscópicamente hay hiperemia y pequeñas hemorragias en las meninges: aracnoideas y piamadre. Posteriormente el cerebro se cubre de nats y en la superficie de la corteza hay proliferación de la microglia, con destrucción de las células endimarias, gran infiltración de polimorfonucleares, fibrina y edema.

El exudado purulento (por inflamación y fibrosis) puede dañar a los perez craneanos y obstruir los orificios de drenaje del líquido cefalorraquídeo, produciendo hidrocefalia e hipertensión endocraneana o afectación de los ventrículos, dando lugar a ventriculitis. En la fase terminal puede ocurrir necrosis moderada o grave del tejido cerebral, vasculitis, hemorragias, trombosis de los senos venosos, abscesos (1).

COMPLICACIONES

Incluyen neurológicas y no neurológicas (9) (17)
(16)

NEUROLOGICAS

- a) Higroma
- b) Absceso subdural
- c) Vasculitis
- d) Trombosis de los senos venosos
- e) Absceso cerebral
- f) Ventriculitis
- g) Hidrocefalia
- h) Secreción inapropiada de hormona antidiurética

NO NEUROLOGICAS

- a) Desequilibrio hidroelectrolítico
- b) Alteraciones de la coagulación
- c) Insuficiencia suprarrenal aguda
- d) Diabetes insípida
- e) Ulcera de stress

PRONOSTICO

La mortalidad por meningocencefalitis es variable y oscila entre 3 y 25% dependiendo de la edad, el centro hospitalario, la prontitud con que se realice el diagnóstico y la oportunidad del tratamiento.

Las secuelas son variables y se incluyen entre otras:

- a) Paresias y parálisis de pares craneanos
 - b) Lesiones de neurona motora superior con hemi, para o cuadriplejias
 - c) Ceguera
 - d) Sordera
 - e) Déficit mental y del desarrollo
 - f) Hidrocefalia
 - g) Convulsiones
- (16) (17)

HIATO ANIONICO

El hiato aniónico (anion gap en inglés) se calcula a partir de las cifras plasmáticas de sodio, cloro y bicarbonato (15) (19).

La medición de los electrolitos séricos es útil para detectar su elevación disminución como elementos constantes en el organismo pero no su equilibrio dinámico. Para el diagnóstico más preciso de dicho equilibrio es útil la determinación del hiato aniónico.

De acuerdo a la Ley de G. Donnan cargas positivas y negativas están en constante equilibrio en el medio interno. El concepto de hiato aniónico proviene de que la suma de los cationes (esto es sodio y potasio) es mayor que la de los aniones (cloruros y bicarbonato).

No obstante la suma total de aniones plasmáticos debe ser igual a la de los cationes, para mantener el principio de electroneutralidad (19).

La diferencia en esta suma se debe a que hay aniones que habitualmente no se miden ejemplo las proteínas plasmáticas con carga negativa (fundamentalmente la albúmina) y en menor medida, los fosfatos, los sulfatos y aniones de ácidos orgánicos como el lactato.

No es necesario la cuantificación de todos los aniones o cationes para realizar el hiato aniónico, puesto que las cantidades de urea y otros no son igualmente significativas. El sodio y el potasio representan a los cationes fundamentales del líquido extracel-

lular y de hecho constituyen el 95% de todos los cationes presentes. El cloro y el bicarbonato constituyen el 85% de los aniones.

Por lo tanto la suma de los aniones cuantificados más frecuentemente no produce un balance completo con la suma de los cationes cuantificados. A esta diferencia se la denomina hiato aniónico.

Debido a la concentración sérica relativamente baja y estable del potasio, su influencia es menor en el intervalo de aniones.

Con frecuencia este catión se suprime del cálculo del intervalo aniónico. La ecuación puede simplificarse de la siguiente manera :

$$\text{Hiato aniónico} = \text{sodio} - (\text{cloro} + \text{bicarbonato}).$$

Los valores normales para el intervalo aniónico en el plasma varían de 12 ± 2 mEq/lit (19). La amplitud normal del intervalo de aniones es de 8 a 16 mEq/lit. La causa más importante del incremento de hiato aniónico es el acidosis metabólica, originada por el cúmulo de ácidos orgánicos como el láctico. El ácido láctico y los hidrogeniones se incorporan al torrente sanguíneo; los hidrogeniones se combinan con el bicarbonato, produciendo agua y dióxido de carbono, el cual se expira disminuyendo así la concentración de bicarbonato.

Puesto que la concentración de cloruros no varía el intervalo aniónico se ve incrementado en una cantidad igual a la concentración de lactato en sangre.

Por el contrario si la acidosis fuera debida a la adición de ácido clorhídrico o a la pérdida de bicarbonato, se produciría un aumento de cloruros de igual magnitud que la reducción del bicarbonato por lo que el hiato aniónico se mantendría normal.

El intervalo aniónico puede aumentar también ante cualquier tipo de alcalosis pero por lo general no más de 2-3 mEq/lit.

Otra causa que lo incrementa sin que exista acidosis son la infusión de sales sódicas orgánicas como el lactato sódico, la diálisis frente a baños que contengan acetato sódico y la administración de antibióticos como la carbenicilina sódica a grandes dosis sobre todo si su excreción renal está disminuida.

Cuando la disminución del intervalo aniónico se presenta debemos pensar en dos diagnósticos importantes:

En pacientes adultos con mieloma múltiple presencia de una paraproteína catiónica aumenta la suma de cationes en el plasma que debe ser neutralizada con un aumento de cloruros, bicarbonato o ambos.

En segundo lugar los pacientes intoxicados con bromuros pueden presentar intervalos aniónicos bajos o nulos ya que los bromuros dan reacción cruzada con los cloruros en las determinaciones habituales de los laboratorios elevando la cifra de este último (19)

Por último puesto que la albúmina constituye más

de la mitad de los aniones la hipoalbuminemia también dará lugar a la disminución del mismo.

DESHIDROGENASA LACTICA

Es una deshidrogenasa anaeróbica ligada al NADH que cataliza la reacción del piruvato cuando éste se reduce por acción del NADH transformándose en ácido láctico.

Esta reoxidación del NADH permite que la glicólisis prosiga en ausencia de oxígeno, así los tejidos pueden funcionar en condiciones de hipoxia. La reacción se cumple particularmente en el músculo esquelético, miocardio, riñón e hígado (20).

El ácido láctico se difunde libremente por los tejidos o líquidos extracelulares. La deshidrogenasa láctica del suero humano se puede separar en cinco fracciones mediante técnicas electroforéticas. Las cinco enzimas tienen el mismo peso molecular, pero difieren en la carga que contienen. Cada isoenzima es un tetramero con cuatro subunidades.

El método de cuantificación es la medición de la misma en el líquido cefalorraquídeo, al valorar fotométricamente la velocidad de reacción del piruvato con el NADH₂. Los valores se refieren en unidades internacionales por litro. La unidad internacional es la cantidad de enzima necesaria para transformar un milimol de sustrato en un minuto (20).

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo en el Hospital Infantil Privado, durante el período comprendido entre el primero de julio al primero de diciembre de 1984.

Se realizó punción lumbar a 37 pacientes elegidos al azar, independientemente de edad y sexo, a su ingreso al servicio de urgencia de este hospital.

La punción lumbar se realizó con la técnica habitual, en decúbito lateral o sentado, obteniéndose un total de cuatro tubos.

Las muestras se procesaron de inmediato en el laboratorio. Se realizó medición de: sodio, potasio, cloro, bicarbonato y deshidrogenasa láctica en el líquido cefalorraquídeo.

El sodio y el potasio se midieron mediante flourometría (flourometro IL modelo 843). El cloro se obtuvo por la técnica de Charles y Charles, utilizando como indicador la difenilcarbazona.

El bicarbonato se midió por método de potenciometría en el gasometro IL modelo 713. La deshidrogenasa láctica se midió mediante la prueba de Merck I Test optimada según recomendaciones de la sociedad alemana para química.

La prueba consiste en hacer reaccionar el piruvato en presencia del NADH₂ reacción que se cataliza por dicha enzima.

El resto del líquido cefalorraquídeo se procesó de manera habitual para la determinación de las características químicas, citológicas, frotis con tinción de Gram y cultivo.

Se excluyeron cuatro muestras en las que el líquido de la punción fue traumático (hemorrágico) para evitar falsos resultados por hemolisis.

RESULTADOS

La edad de los 33 pacientes osciló entre 12 días y 14 años, predominando los lactantes y preescolares. Se dividieron en cuatro grupos:

GRUPO CONTROL

Incluyó ocho pacientes en los que se practicó punción lumbar por presentar sintomatología compatible con infección del SNC (fiebre, irritabilidad, vómitos rigidez de nuca).

Se consideró a estos pacientes como normales por presentar menos de cinco células en el líquido cefalorraquídeo con las constantes químicas normales.

La celularidad muestra un total de células que varía de 0 a 10 por mm³ con un promedio de 3.8. Las proteínas variaron de 22 a 100 mg/100 ml con un promedio de 41 mg/100 ml

La glucosa varió de 46 a 90 mg/ 100 ml con un promedio de 61 mg/100 ml. Los cultivos y los frotis fueron negativos.

La deshidrogenasa láctica varió de 15 u/lit a 47 u/lit con un promedio de 21 u/lit + - 16.

El hiato aniónico varió de 5.8 a 13.8 con un promedio de 9 + - 4.2. El paciente con diez células fue un neonato de 10 días de edad todos mononucleares y las constantes químicas fueron normales.

GRUPO DE MENINGITIS VIRAL

Incluye quince pacientes los cuales se consideró como portadores de meningitis viral por presentar en el líquido cefalorraquídeo: glucosa normal, proteínas ligeramente elevadas, pleocitosis moderada a predominio de mononucleares con frotis y cultivo negativo. Estos pacientes evolucionaron rápidamente a la mejoría.

La celularidad varió entre 19 y 1000 células con un promedio de 208 células. La concentración de proteínas varió entre 10 y 99 mg/100 ml con un promedio de 40 mg/100 ml

La glucosa varió entre 40 a 88 mg/100 ml con un promedio de 61 mg/100 ml. La deshidrogenasa láctica varió de 9 a 78 U/ lt con un promedio de 45 U/lt. El hiato aniónico varió de 3.2 a 11 con un promedio de 7.2 mEq/ lt

GRUPO DE MENINGITIS BACTERIANA

Incluyó siete pacientes con meningitis bacteriana comprobada: glucosa baja, proteínas elevadas, células mayor de 500 por mm³ con predominio de polimorfonucleares y cultivo positivo.

La celularidad varió entre 300 y 14 900 por mm³ con un promedio de 6 279 células. El predominio fue de polimorfonucleares en todas las muestras.

La glucosa varió de 0 a 60 mg/100 ml con un promedio de 26 mg/100 ml. La concentración de proteínas varió entre 75 y 239 mg/100 ml con un promedio de 152 mg/100 ml.

Los cultivos mostraron *Haemophilus influenzae* en cinco casos y *Streptococcus* tipo B en dos casos. La deshidrogenasa láctica varió entre 32.5 y 1 000 U/lit con un promedio de 335 U/lit. El hiato aniónico varió de 20 a 35 mEq/l con un promedio de 24 ± 7 mEq/lit.

GRUPO DE LAS PARCIALMENTE TRATADAS

Incluye tres pacientes que habían recibido previamente antibióticos una o más dosis; en ellos la celularidad fue mayor de 500 por mm³ variando entre 1152 y 6 000 mm³ con un promedio de 3 650, dos con predominio de polimorfonucleares y uno con predominio de mononucleares.

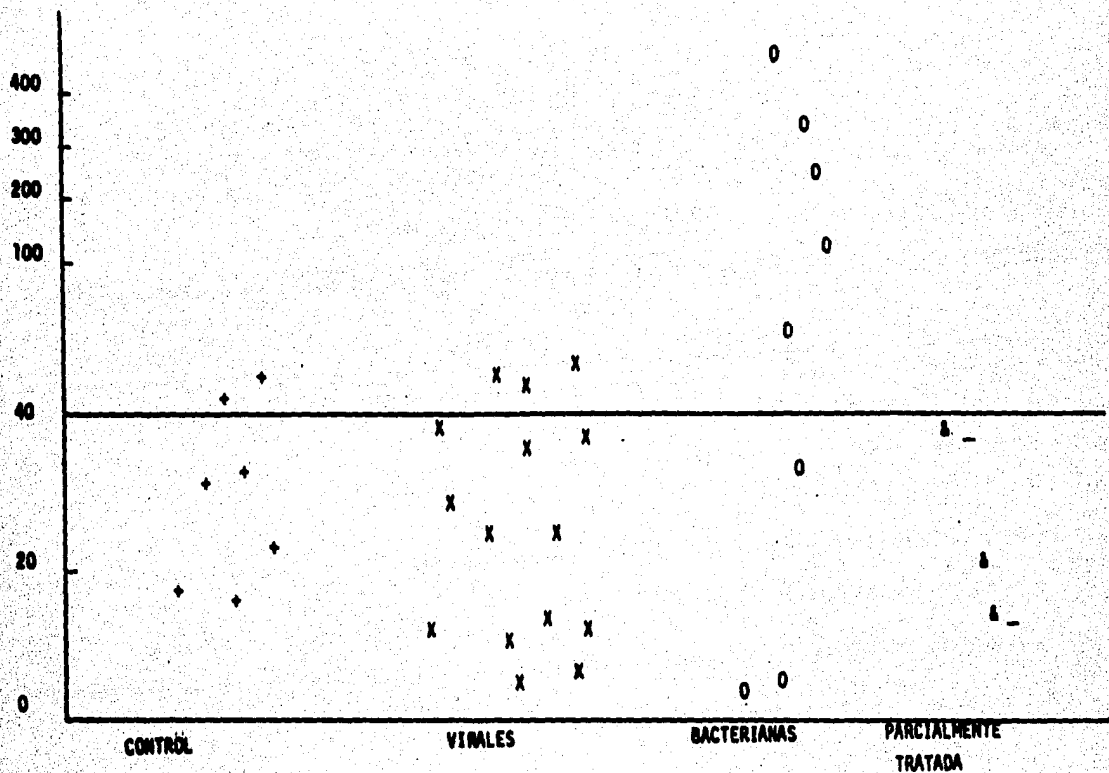
La glucosa varió de 25 a 80 mg/ml con un promedio de 51 mg/100 ml. Las proteínas oscilaron entre 25 y 57 mg/100 ml. Los cultivos y frotis fueron negativos.

La deshidrogenasa láctica varió de 30 a 68 U/lit con un promedio de 52 U/lit. El hiato aniónico varió de 11.6 a 18.6 con un promedio de $15.4 \pm$ mEq/lit.

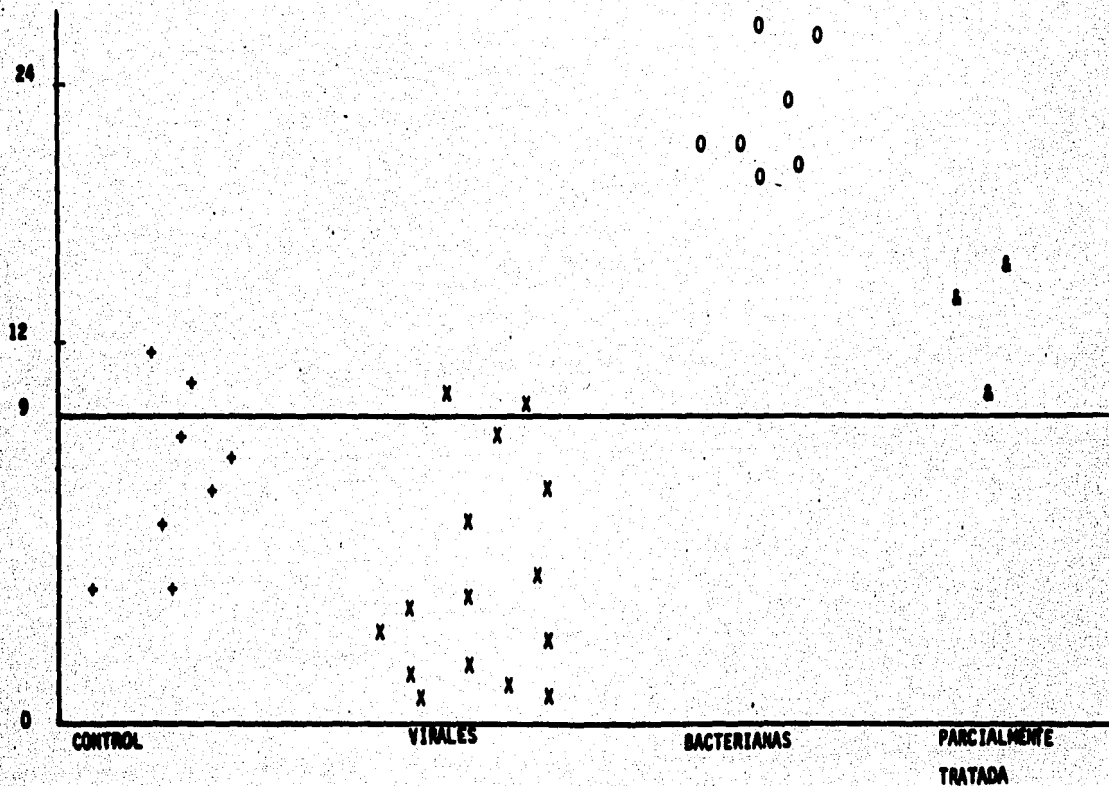
Lo expuesto se resume en las gráficas 1,2 y 3.

	CONTROL	VIRALES	BACTERIANAS	PARCIALMENTE TRAT.
CELULAS Rango PMN MN	3.8 0% 100%	208 34% 66%	6250 93% 7%	3650 84% 16%
GLUCOSA Rango	61	61	26	51
PROTEINAS Rango	41	40	159	33
LDH Rango	21 ± 16	45 ± 34	335 ± 100	52 ± 19
HIATO ANIONICO Rango	9 ± 4.6	7.2 ± 3.9	24 ± 7	15.4 ± 5

TOTAL 33 PACIENTES



GRAFICA COMPARATIVA DE LA DESHIDROGENASA LACTICA EN LOS CUATRO GRUPOS.



GRAFICA COMPARATIVA DEL HIATO ANIONICO EN LOS CUATRO GRUPOS:.

D I S C U S I O N

La concentración de los iones y su distribución en el líquido cefalorraquídeo y el plasma son significativamente diferentes.

Esto apoya la teoría aún no totalmente demostrada de que el líquido cefalorraquídeo es secretado y no, como se creía un ultrafiltrado del plasma.

La diferencia del potencial eléctrico del líquido cefalorraquídeo y la sangre ha sido medida en mamíferos y no mamíferos, parece ser fundamental en la distribución de los iones. Dicho potencial eléctrico es casi siempre independiente del Ph del líquido cefalorraquídeo o del cerebro y sólo depende de la concentración de potasio en el mismo (21).

Las fuerzas que rigen el transporte de estos iones resulta fundamentalmente de la fuerza osmótica generada por el transporte activo del cloruro de sodio conocida como " Teoría de los fluidos a través de membranas "

Davson y Segal demostraron que el retorno del líquido cefalorraquídeo puede ser comparado con la bomba de sodio y demostraron que las drogas que afectan el transporte de sodio afectan la producción de líquido cefalorraquídeo.

Das drogas que disminuyen la producción de líquido cefalorraquídeo son la ouabaina y la acetazolamida (21).

Esto implica la importancia de la anhidrasa carbónica en el mecanismo de formación de líquido cefalorraquídeo; Maren concluye así que el Na, Cl, HCO₃ son importantes en la fisiología de éste.

La acetazolamida inhibe el transporte del sodio y secundariamente la formación del bicarbonato. El potasio es esencial para la integración sináptica y la función neuronal. Es muy importante mantener constante los niveles extracelulares del mismo, por lo que se intercambia con el sanguíneo si es necesario. No se conoce como el cerebro es capaz de mantener su propia homeostasis. Los astrocitos se han sugerido como el sistema buffer principal del potasio. Los posibles sitios de remoción del potasio son los capilares cerebrales, el plexo coroideo, la glia y las neuronas.

También hay un continuo intercambio de calcio, magnesio y cloro entre la sangre, el cerebro y el líquido cefalorraquídeo. Este mecanismo de homeostasis está localizado en los plexos coroideos y en el espacio subaracnoideo. La barrera hematoencefálica es la que mantiene las diferencias de las concentraciones de estas iones en el líquido cefalorraquídeo (19).

La alteración de esta membrana como ocurre en la meningitis trae como consecuencia la alteración en las concentraciones de iones y de ahí el fundamento para la detección de la meningitis por este método.

En cuanto a la determinación de la deshidrogenasa láctica como método para determinar la etiología de la meningitis existen numerosos estudios al respecto que son controversiales.

Desde 1920 se conoce que la concentración del lactato aumenta en la meningitis bacteriana. Este fenómeno aparentemente es secundario a la disminución de flujo cerebral, hipoxia cerebral y cambio al mecanismo aeróbico, al anaeróbico.

Por otro lado Alexander y Col, Crone y Sorensen por medio de estudios de infusión de lactato, sugirieron que el ácido láctico, que se ioniza a Ph fisiológico, no difunde fácilmente a través de la barrera hematoencefálica, lo cual es la base para que la deshidrogenasa láctica se encuentre elevada en las meningitis bacterianas (5).

CONCLUSIONES

De acuerdo con los hallazgos encontrados en este estudio, podemos concluir lo siguiente:

- 1) Los valores promedio del hiato aniónico son mayores en las meningitis bacterianas que en las virales o en sujetos normales
- 2) Los valores promedio del hiato aniónico en los pacientes portadores de meningitis viral y los del grupo control no mostraron diferencias
- 3) Los pacientes agrupados dentro de las meningitis parcialmente tratadas, presentaron elevación del hiato aniónico, aunque menos significativo que los no tratados
- 4) El hiato aniónico demostró ser un método más eficaz para diferencias meningitis parcialmente tratada que el método de la deshidrogenasa láctica
- 5) La determinación del hiato aniónico es un método fácil al alcance de la mayoría de los hospitales y no requiere de la exactitud de la determinación del ácido láctico
- 6) La rapidez de la determinación de los electrolitos y el bicarbonato permite contar con los resultados en pocos minutos lo que en algunos casos es significativo en el tratamiento

- 7) El método es útil como ayuda diagnóstica pero no sustituye a la clínica, el examen físico correctamente realizado y los demás datos bacteriológicos o citofísicos del líquido cefalorraquídeo.

PACIENTE 1

Sexo: masculino

Edad: 4 años

H.c.: hipertermia de hasta 40 grados, cefalea intensa

E.f.: rigidez de nuca +

LCR: transparente, glucosa 99, Prot 15, leucos 1 mononucleares 1

Frotis y cultivo: negativos

Deshidrogenasa láctica: 15

Hiato aniónico: 5.3

PACIENTE 2

Sexo: femenino

Edad: 7 años

H.c.: cefalea intensa, vómitos, hipertermia

E.f.: rigidez de nuca +

LCR: transparente, glucosa 48.7, Prot 68.7, leucos 116 monocitos 100 †

Frotis y cultivo: negativos

Deshidrogenasa láctica 54

Hiato aniónico 0.5

PACIENTE 3

Sexo: femenino

Edad: 5 meses

H.c.: irritabilidad, hipertermia, rechazo al alimento, vómitos

E.f: reflejos osteotendinosos vivos

LCR: transparente, glucosa 49.2 Prot 75, Leucos 300
PMN 70, mononucleares 30

Frotis: bacilos Gram negativo

Cultivo: haemophilus influenzae

Deshidrogenasa láctica 50

Histo aniónico 21.2

PACIENTE 4

Sexo masculino

Edad 6 meses

H.c.: hipertermia, cefalea, vómitos, rinorrea de 4 días de evolución. Recibió ampicilina suspensión 250 mg tres dosis

Ef: Rigidez de nuca +

LCR: turbio, leucos 1 152, polimorfonucleares 800
glucosa 80, proteínas 25

Frotis y cultivos: negativos

Deshidrogenasa láctica 29.5

Histo aniónico 18.6

Se eligieron 4 pacientes representativos de cada grupo.

B I B L I O G R A F I A

- 1) Robbin. "Tratado de Anatomía Patológica" 1970.
- 2) Cserr H.F. Physiology of the Choroid Plexus
Physiol. Rev 51: 273, 1971.
- 3) Oldendorf W.H. "Barrier permeability to drugs"
Rev, Pharmacol 14: 239, 1974
- 4) Barkin M. Greer "Haemophilus Influenzae meningitis" J. Pediat. 81: 370, 1972.
- 5) Bland and Liston "Cerebrospinal fluid lactate acid level and Ph in meningitis" Am. J. Dis. Child 128: 151, 1974
- 6) Arthur Ham "Tratado de histología" Séptima edición 470, 1975
- 7) Lawers S. "Lactic acid concentration in cerebrospinal fluid and differential diagnosis of meningitis. The Lancet July 15: 163, 1978.
- 8) Cypess and Glickman "Lactic acid concentration in cerebrospinal fluid and differential diagnosis of meningitis" The Lancet September 9: 1978
- 9) Kaplan S. Feign R. "The sindrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in children with bacterial meningitis" J. Pediat. 92: 758, 1978.
- 10) Pavlakis, Mc Cormick "Cerebrospinal fluid anion gap in meningitis" J. Pediatric 96: 874, 1980

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

- 11) **Frazier and Kohl "Bacterial infection causin and aseptic meningitis syndrome. Clin. Pediat. 20: 147, 1981.**
- 12) **Edward S. Baker J.C. "Complication and sequele of meningococcal infection in children" J. Pediatr. 99: 540, 1981**
- 13) **Lloyd C. Olson S. Arnoldi "The cerebrospinal anion gap" J. Pediat. January 91, 1982.**
- 14) **Rutledge and Benjamin "Is the lactate measurement useful in the management of children with bacterial meningitis" J. Pediat. Vol. 98: 20, 1982.**
- 15) **Jordan J. Cohen "The patient with abnormal plasma bicarbonate arterial PCO2 or PH Manual of Nephrology 1982.**
- 16) **Feigin and Cherry "Tratado de enfermedades infecciosas" Vol 2: 334, 1983.**
- 17) **Richard Behrman, Víctor Vaughan "Text book of Pediatrics" Twelfth edition 640, 1983.**
- 18) **F. Netter "The Ciba Collection of Medical Illustration" Vol 1: 30, 1983.**
- 19) **H. Richardson and R. Kuman Jr. "Alteración del equilibrio ácido base" Medicina interna Tomo I, 1983.**
- 20) **A Guyton " Tratado de fisiología médica" Sexta Edición: 460, 1983.**
- 21) **Backer. "Neurology" Vol. I Chap 5: 25.**
- 22) **González Saldaña Toroles. "Infectología clínica" Primera Edición: 224, 1984**