

11227
29.17.



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores
Instituto Mexicano del Seguro Social

Valor de la Creatinfosfoquinasa en el Líquido Cefalorraquídeo para diferenciar la Lesión Anatómica del Sistema Nervioso Central del Coma Metabólico.

T E S I S

Que para obtener el título de
Especialista en Medicina Interna
presenta

DRA. LETICIA GALINDO PELAEZ



México, D. F.

Abril 1989

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

I N D I C E

INTRODUCCION	pg 1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
HIPOTESIS	3
OBJETIVO	3
PACIENTES Y METODO	3
RESULTADOS	10
DISCUSION	10
CONCLUSION	15
BIBLIOGRAFIA	16

INTRODUCCION.

La creatinfosfoquinasa (CK) también llamada creatincinasa o fosfocreatina, es una enzima que transfiere un fosfato - de alta energía de la creatinfosfato al ADP para formar - ATP, en la llamada reacción de Lohman (1,2,3). Su localización es citoplasmática y mitocondrial (4). La enzima está compuesta de dos subunidades las cuales pueden ser M (muscular), B (cerebral) o Mi (mitocondrial), las tres isoenzimas que se localizan en el citoplasma están compuestas de subunidades M y B como lo indican sus nombres CKMM, CKMB y CKBB (5).

La tipo mitocondrial tiene subunidades Mi idénticas (6). El interés clínico se ha centrado en la fracción CKMB y - CKMM para el diagnóstico de daño agudo del miocardio y del músculo esquelético. Sin embargo, la CKBB por sí misma - puede ser un indicador de daño tisular en el cual esta presente en altas concentraciones en el cerebro, recto, estómago, vejiga y próstata entre otros (6). Las principales -- entidades neurológicas donde se ha encontrado una elevación significativa de CKBB en el líquido cefalorraquídeo son : estados convulsivos, neoplasias del sistema nervioso --- central, enfermedad cerebro vascular, vasculitis y meningo_ encefalitis en contraste con enfermedades degenerativas o crónicas del sistema nervioso donde no se observa una elevación (7,8). Se ha demostrado en niños que la CKBB sirve como indicador pronóstico en la hemorragia cerebral (3), y en la neuroinfección (9); así mismo, en adultos se han correlacionado los niveles de CKBB con daño cerebral (7,10,11

12) y se postula que puede ser también un índice pronóstico -- después del paro cardiorrespiratorio; aunque aún hacen falta estudios que confirmen esta observación.

No se ha demostrado hasta el momento la utilidad de la determinación de la CK en el líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico de la disfunción global del sistema nervioso central sin daño es tructural evidente que se conoce como "coma metabólico" (13,14).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿ Es útil la medición de la creatinfosfoquinasa en el líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico diferencial del coma orgánico y coma metabólico ?

HIPOTESIS.

La medición de la creatinfosfoquinasa en el líquido cefalorraquídeo es útil para el diagnóstico diferencial de los estados de coma: metabólico contra daño cerebral estructural.

OBJETIVO DEL ESTUDIO.

El propósito de este trabajo fué investigar si la medición de la CK total en el líquido cefalorraquídeo es útil como un auxiliar del diagnóstico diferencial de los estados de coma: metabólico contra daño cerebral estructural.

PACIENTES Y METODO.

Se estudiaron 103 pacientes divididos en 4 grupos; a todos se les midió la creatinfosfoquinasa en el líquido cefalorraquídeo en una sola ocasión, utilizando un método colorimétrico.

Todas las muestras fueron procesadas antes de 24hrs y si no podían ser analizadas de inmediato, se mantuvieron en congelación. Previamente se demostró que la actividad de la enzima no se modificaba con la congelación hasta las 72hrs (no se muestra el dato).

Los grupos se formaron de la siguiente manera:

Grupo "A" .- Veintisiete sujetos (grupo testigo) sometidos a cirugía ortopédica con anestesia epidural. Las cirugías más frecuentemente realizadas fueron: meniscectomías, osteo

CUADRO 1.- GRUPO "A" TESTIGOS SANOS

TIPO DE CIRUGIA	No.	%	SEXO		EDAD x̄	CK mU/mL Md (intervalo)
			F	M		
Corrección de hallux valgus	2		2		39	0
Retiro material de osteosíntesis	1		1		49	0
Reducción abierta de cadera	1			1	67	0
Espondilolistesis L4-L5	1			1	55	0
Meniscopatia	1			1	33	0
Meniscectomía	1			1	23	10
Discotomía L4-L5	1		1		56	0
Osteosíntesis de fémur	1			1	31	0
Osteosíntesis de cadera	1			1	68	0
Resección de coxis	1		1		42	0
Protesis tibial	1		1		73	15
Minstenia gravis	1			1	22	0
Recambio protesis de cadera	1			1	52	7.7
Maquet II	1			1	73	28
Protesis de rodilla derecha	1			1	66	1.1
Retiro de espón de calcáneo	1		1		54	0
Escarificación hombro izquierdo	1			1	22	0
Osteotomía valguizante de rodilla	1		1		40	3.7
Artroplastia de cadera	2			2	49	3.7
Retiro de clavo Muller	1			1	24	1.8
Debridamiento de osteomielitis	1			1	46	1
Misceláneas	4		2	2	35	0
TOTAL	27	100%	10	17	44.9	Md 0 (0 - 28)

tomía valguzante de rodilla, osteosíntesis de fémur y cadera, discotomía L4-L5, artroplastía, recambio de prótesis, corrección de hallux valgus. Su edad osciló de 20 a 73 años con un promedio de 44.9, diez mujeres y diecisiete hombres. (Ver cuadro 1).

Grupo "B" .- Dieciocho sujetos en coma de origen metabólico con una calificación de 3 a 6 en la escala de Glasgow. Diez de ellos se recuperaron sin secuelas neurológicas, seis fallecieron por hemorragia del aparato digestivo y dos por acidosis metabólica. Dos mujeres y dieciséis hombres con edad promedio de 68.1 años. (Ver cuadro 2).

Grupo "C" .- Dieciocho pacientes con radiculopatía o mielopatía compresiva demostrada por mielografía. Cinco mujeres y trece hombres, su edad osciló entre 18 y 59 años con promedio de 53 años. (Ver cuadro 3).

Grupo "D" .- Veintisiete pacientes con enfermedad neurológica orgánica demostrada por tomografía computarizada de cráneo y cultivos de líquido cefalorraquídeo en los pacientes con meningitis, calificados con Glasgow de 3 a 6. (Ver cuadro 4).

Se tuvieron que excluir trece pacientes por diversas razones, entre ellas: porque no tuvieron estudio completo, no fué posible seguirlos o en un análisis más cuidadoso no llenaron los criterios de

CUADRO 2.- GRUPO "B" COMA POR TRASTORNOS METABOLICOS

DIAGNOSTICO	No.	%	SEXO		EDAD x̄	CK mU/mL Md (intervalo)
			F	M		
Insuficiencia hepática	14	77	1	13	55.14	0 (0 - 65)
Hiponatremia	2	11	1	1	79.5	0
Insuficiencia renal	1	6		1	74	0
Intoxicación exógena	1	6		1	64	11
TOTAL	18	100	2	16	68.1	0 (0 - 65)

CUADRO 3.- GRUPO "C" COMPRESION RADICULAR

DIAGNOSTICO	No.	%	SEXO		EDAD \bar{x}	CK mU/mL Nd (intervalo)
			F	M		
Radiculopatías	12	66.7	2	10	43.2	(0 - 80)
Mielopatías	6	33.3	3	3	39.3	(0 - 27)
TOTAL	18	100.0	5	13	41.2	19.5(0 - 80)

CUADRO 4.- GRUPO "D" COMA POR TRASTORNO NEUROLOGICO

DIAGNOSTICO	No.	%	SEXO		EDAD x̄	CK mU/mL Md (intervalo)
			F	M		
Neuroinfección	4	15	3	1	52	(0 - 402)
Enf. vascular cerebral oclusiva	5	18.5	1	4	56	(20.7-126)
Enf. vascular cerebral hemorrágica	16	59.1	11	5	50.3	(0 - 71.6)
Hipertensión endocra-- neana	2	7.4	2		29	(9.6 - 30)
TOTAL	27	100.0	17	10	46	20.7(0 - 402)

CUADRO 5.- GRUPO DE EXCLUSION

DIAGNOSTICO	No.	SEXO		EDAD x	CK mU/mL
		F	M		
SIN ESTADO DE COMA					
Esclerosis múltiple	1		1	23	0
Demencia subcortical	1		1	76	0
Insuf. vertebrobasilar	1		1	58	7
Enf. Alzheimer	1	1		60	7
Migraña complicada	1	1		49	24
Tuberculosis renal	1	1		33	491
ESTUDIO INCOMPLETO					
Compresión radicular	1	1		50	-
Cardiopatía mixta + probable EVC oclusivo	1	1		83	0
Fiebre de origen obscuro	1		1	21	0
Hidrocolecisto	1	1		43	0
Plastia de úlcera sacra	1		1	40	76
Coxoartrosis de cadera	1	1		53	43
Granulomas hepáticos	1	1		19	0
TOTAL	13	8	5	46.76	0-491

inclusión. (Ver cuadro 5).

Se compararon los niveles de creatinfosfoquinasa en el líquido cefalorraquídeo entre los grupos por medio de un análisis de varianza de una vía por rangos y entre grupos por la prueba U de Mann Whitney (15), se construyó una tabla R.O.C. para determinar el punto de corte de la prueba entre neurológicos y grupo testigo, se calculó sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la prueba con sus respectivos intervalos de confianza 95%.

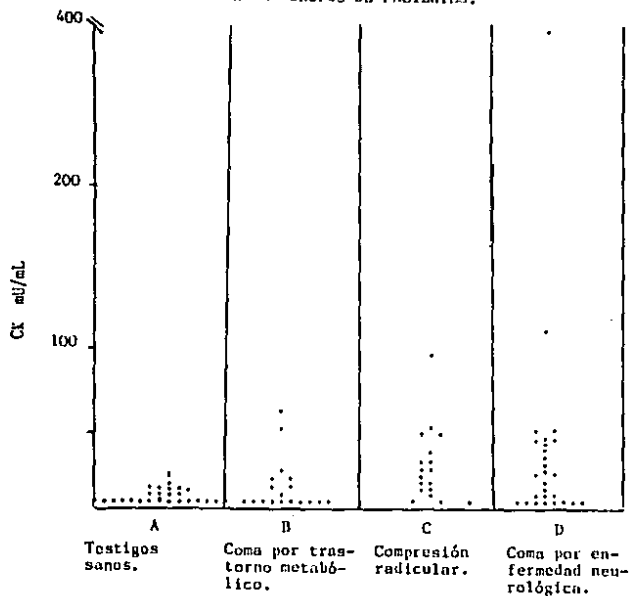
RESULTADOS.

Los valores de creatinfosfoquinasa en el líquido cefalorraquídeo fueron significativamente diferentes en los cuatro grupos, $H=29.48$ p menor de 0.001. (Ver gráfica 1). El punto de corte se situó en 15mU/mL. (Ver gráfica 2). La sensibilidad de la prueba fué de 83% (65-100) y la especificidad 62% (43-80.3), el valor predictivo positivo de 60% (49-79) y el valor predictivo negativo de 85% (75-94.8). (Ver tabla 1).

DISCUSION.

El diagnóstico diferencial de los estados de coma es uno de los grandes retos de la medicina clínica; aunque los recursos diagnósticos se han multiplicado en los últimos años, el reto persiste ante el caso de urgencia. La distinción gruesa entre coma metabólico y coma orgánico permite en un primer abordaje que pueda orientar hacia una conducta genérica; esta distinción es fundamentalmente clínica, pues una cuidadosa historia y una meticolosa exploración pueden ser suficientes para una primera orientación. En otros casos

GRAFICA 1.- VALORES DE CK EN EL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO EN 4 GRUPOS DE PACIENTES.



H = 29.48

A vs B

A vs C

A vs D

B vs D

p < 0.001

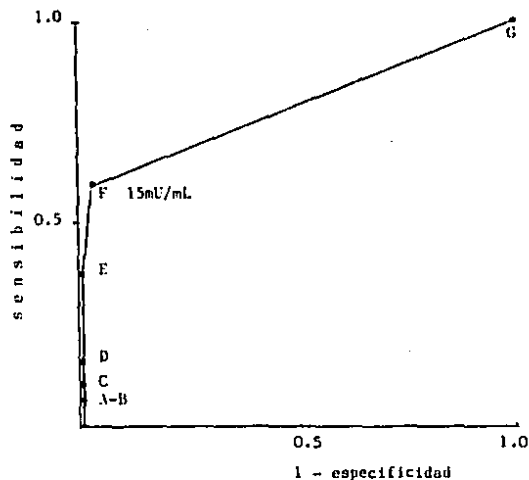
p < 0.0001

p < 0.0001

p < 0.0001

p < 0.0001

Gráfica 1.- Valores de CK-LCR en cuatro grupos de pacientes. Los valores de H y Z con su probabilidad asociada para la prueba de Kruskal-Wallis y U-Mann Whitney respectivamente.



i	valores de CK mU/mL	E. Neurológicos		Testigos			
		No.	FR	FA	No.	FR	FA
A	91 +	2	0.07	0.07	0	0	0
B	76 - 90	0	0	0.07	0	0	0
C	61 - 75	1	0.07	0.105	0	0	0
D	46 - 60	2	0.07	0.175	0	0	0
E	31 - 45	6	0.22	0.39	0	0	0
F	16 - 30	6	0.22	0.615	1	0.035	0.035
G	0 - 15	10	0.37	1.00	26	0.96	1.00
TOTAL		27	1.00	1.00	27	1.00	1.00

sensibilidad 61.5%
especificidad 96.5%

Gráfica 2.- CURVA R.O.C. se construyó con los valores de CK en líquido cefalorraquídeo obtenidos en los testigos sanos y sujetos con trastorno neurológico. La sensibilidad fué de 61.5% y la especificidad de 96.5%.

TABLA 1.- SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y VALORES PREDICTIVOS DE LA PRUEBA.

CK-LCR	COMA METABOLICO	ENF. NEUROLOGICA	
< 15mU/mL	15	10	Valor predictivo positivo 60% (40-79)
> 15mU/mL	3	17	Valor predictivo negativo 85% (75-94.8)
sensibilidad	18	27	especificidad

no obstante la distinción no es sencilla y siempre es útil contar con cierto apoyo objetivo. Considerando que el daño celular que se produce en la mayoría de los comas metabólicos no es de la suficiente magnitud como para permitir el escape de la enzima al líquido cefalorraquídeo, se sometió a prueba la determinación de creatinfosfoquinasa en la predicción de si los casos individuales de coma podrían deberse o no a daño estructural del tejido nervioso. Nuestros resultados muestran que el grupo de pacientes con coma metabólico se diferencia claramente de los pacientes con coma orgánico y de los testigos sanos. Sin embargo con el valor de corte de 15mU/mL, un grupo de pacientes con daño orgánico del sistema nervioso central se comportó igual que los normales y que los pacientes con coma metabólico; esto implica que la especificidad de la prueba es relativamente baja, es decir que no permite asegurar que un paciente con creatinfosfoquinasa normal no tiene un daño estructural del sistema nervioso central.

Por otro lado su sensibilidad es elevada de modo que la presencia de una CK alta en el líquido cefalorraquídeo descarta coma metabólico con 85% de probabilidad. El 15% de falla de valor predictivo de la prueba se relacionó, en su mayoría con la presencia de sangre macroscópica en el líquido cefalorraquídeo, pues la mitad de los casos de hemorragia subaracnoidea o hemorragia parenquimatosa se asociaron con valores normales de creatinfosfoquinasa en el líquido cefalorraquídeo.

Sin embargo, puesto que el líquido cefalorraquídeo sanguinolento es

un dato evidente, la sensibilidad de la prueba podría estimarse como superior a la obtenida en el cálculo.

En conclusión la prueba es útil para excluir el coma metabólico con una seguridad de 85% cuando la creatinfosfoquinasa en el líquido -- cefalorraquídeo es mayor de 15mU/ml. y con límites de confianza de 95% (75-94.8%).

La prueba tendrá que seguirse explorando, aumentando el tamaño de la muestra y ampliando el espectro de las causas de coma metabólico, pero puede adicionarse como un elemento más de ayuda en la difícil diferenciación entre coma orgánico y coma metabólico.

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

- 1.- Harper H. Manual de química fisiológica. Manual Moderno, México D.F., 1978, pg 710-711.
- 2.- Best y Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica. Panamericana, México D.F., 1983, pg 118-120.
- 3.- Worley G, Lipman B, Gewolb I et al: Creatine kinase brain isoenzyme: Relationship of Cerebrospinal Fluid Concentration to the Neurologic Condition of Newborns and Cellular Localization in the Human Brain. Pediatrics 1985;76:15-21.
- 4.- Urdal P, Strømme J: Creatine kinase BB in Cerebrospinal Fluid and Blood: Methodology and possible clinical application. Scand J Clin Lab Invest 1985;45:481-487.
- 5.- Chandler W, Clayson K, Longstreth W, Fine J: Creatine kinase - Isoenzymes in Human Cerebrospinal Fluid and Brain. Clin Chem 1984;30:1804-1806.
- 6.- Wevers R: Mitochondrial CK in the human heart. Clin Chim Acta 1980;101:103-111.
- 7.- Pfeiffer F, Homburger H, Yanagihara T: Creatine kinase BB Isoenzyme in CSF in Neurologic Diseases Measurement by Radioimmuno assay. Arch Neurol 1983;40:169-172.
- 8.- Cooper P, Chalif D, Ramsey J, et al: Radioimmunoassay of the Brain Type Isoenzyme of creatine Phosphokinase (CK-BB): A New Diagnostic Tool in the Evaluation of Patients with Head Injury. Neurosurg 1983;12:536-541.
- 9.- Lam M: Correlación de niveles de CPK-BB-LCR y la escala de Glasgow modificada en niños con meningoencefalitis con un valor pronóstico. Tesis Recepcional, México, UNAM 1988.
- 10.- Vaagenes 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.
- 11.- Edgren E, Hedstrand U, Nordin M, Rydin E: Prediction of outcome after cardiac arrest. Crit Care Med 1987;15:820-825.

- 12.- Longstreth W, Clayson K, Chandler W: Cerebrospinal Fluid Creatine - kinase activity and Neurologic recovery after cardiac arrest. *Neurology* 1984;34:834-837.
- 13.- Plum F. Estupor y Coma. Manual Moderno, México D.F, 1982,pg 227-318.
- 14.- Jennett B, Teasdale G: Assesment of coma and impaired consciousness . A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-84.
- 15.- Siegel S. Estadística no paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta. Trillas, México D.F, 1983, pg 143-55 215-25.