



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

**"CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO CITOQUÍMICO DEL LIQUIDO
CEFALORRAQUÍDEO EN RECIÉN NACIDOS CRÍTICAMENTE ENFERMOS
SIN NEUROINFECCIÓN BACTERIANA".**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

DR MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO.

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA MÉDICA.

México D.F.

FALLA DE ORIGEN

1995



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

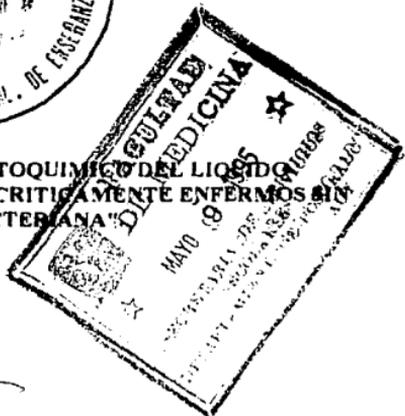
DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

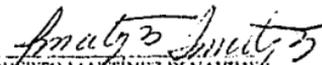
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



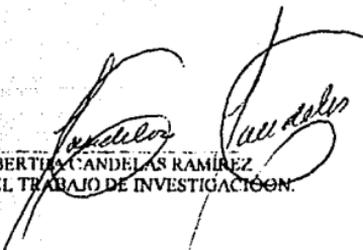
"CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO CITOQUIMICO DEL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO EN RECIEN NACIDOS CRITICAMENTE ENFERMOS CON NEUROINFECCION BACTERIANA"




DR. HECTOR FERNANDEZ VARELA
DIRECTOR GENERAL Y
PROFESOR TITULAR DEL CURSO.


DR. RIGOBERTO MARTINEZ BENAVIDES.
SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA.


DR. LITIS HESTINI NASANDAKARI.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA
PRE Y POSGRADO.


DRA. HERTA CANDELA RAMIREZ
ASESOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION.

AGRADECIMIENTOS.

Gracias a mis padres por todo el apoyo y el amor recibido, sin el cual nunca hubiera podido lograr esta nueva meta.

A mi Tía Teresa por su amor y su apoyo incondicional.

A mis hermanos por su apoyo, comprensión y ayuda.

A Dios por su ayuda en los momentos más difíciles.

A mis grandes amores **MIS NIÑOS**, quienes me han enseñado tanto, a los que aún están con nosotros y a los que se fueron, pero que siempre estarán en mi memoria y corazón y a quienes estaré eternamente agradecido por el amor y el conocimiento que me entregaron.

Juanita mil gracias por tu apoyo y comprensión.

Dr. Newton donde quiera que esté mil gracias.

Dra. Bertha Candelas mil gracias.

INDICE

4

RESUMEN.....	5
INTRODUCCION.....	6
MATERIAL Y METODOS.....	9
RESULTADOS.....	11
DISCUSION.....	13
CONCLUSIONES.....	15
BIBLIOGRAFIA.....	16
TABLA RESULTADOS.....	17

RESUMEN

El estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo (CQ-LCR) es insustituible en el diagnóstico de neuroinfección. Los valores normales en neonatos saludables, publicados en la literatura médica tienen rangos muy amplios que posiblemente reflejen los diferentes criterios de bienestar usados por los investigadores. Del 30 a 50% de los recién nacidos críticamente enfermos presentan septicemia en el curso de su estancia en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, de los cuales hasta 30% se complicarán con Neuroinfección. Es imprescindible diagnosticar presencia o ausencia de neuroinfección bacteriana en estos pacientes ya que de ello depende el manejo, pronóstico, complicaciones, y secuelas. Por lo anterior se realizó un estudio prospectivo observacional transversal con el objetivo de establecer las características citoquímicas del líquido cefalorraquídeo en recién nacidos críticamente enfermos y que se encuentran libres de neuroinfección bacteriana.

ABSTRACTS.

We performed one study of the CQ CRL on newborn. This study was longitudinal and prospective. We include 103 newborn; 65 term newborn, 25 premature newborn, and 13 newborn with neuroinfeccion. In this study we exclude newborn whos have had neuroinfeccion previos, important disturbance of central nervys system.

Results of this study was similar in some aspects of the world literature, but we dont observe diferencias betwenn newborn prematures and newborn term on celular, glucose of CRL but we find an important variavility in proteins.

El estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo (CQ LCR) es hasta la fecha el único elemento de juicio temprano para el diagnóstico de neuroinfección. Es un método rápido, certero, accesible, y de bajo costo. La punción lumbar (PL) en manos expertas es de bajo riesgo para el paciente. Por lo anterior el CQ LCR es un elemento diagnóstico insustituible y obligatorio ante la sospecha de neuroinfección en un recién nacido críticamente enfermo (RNCE).

Los valores del estudio CQ-LCR publicados en la literatura refieren número de células, concentración de proteínas y glucosa con rangos muy amplios y frecuentemente diferentes a lo reportado como normal en lactantes menores y niños de mayor edad.

La mayoría de los autores refieren una celularidad de 6 a 8 células/mm³ (1-5) con excepción del estudio de Naidoo (6) el que reporta un rango de celularidad de 0 a 36 células/mm³; la mayor proporción de glóbulos rojos, lo que probablemente fue contaminación por hemorragia del Sistema Nervioso Central o por procedimiento traumático. Sarff (1-2) realizó un estudio en 1987 en neonatos de término analizando LCR con cultivos negativos, encontrando de 0 a 32 células/mm³ con 60% de polimorfonucleares. Este estudio incluyó casos de PL traumática con hasta 45,000 eritrocitos/mm³.

En el estudio de Portnoy (2) analizando LCR de 64 pacientes menores de 6 semanas de edad, con cultivos negativos encontraron rango superior de 10 células por mm³ y 3.73 polimorfonucleares/mm³ en promedio.

Bonadio (1) reporta en pacientes de 0 a 4 semanas de edad a los que se realizó toma de LCR por fiebre, con promedio de 11 cel/mm³ (rango 0 a 30), y en niños entre 4 y 8 semanas de 9 a 12 células/mm³, por lo que propone como pleocitosis que correlaciona con neuroinfección 30 cel/mm³.

Larrye (3) analizó 132 estudios CQ-LCR de recién nacidos con signos clínicos sugestivos de sepsis, excluyó a los que tenían infección confirmada, encontrando un promedio de células blancas de 8.2 mm³ en los recién nacidos de término y 9 células en los niños prematuros, con 60% de polimorfonucleares.

Son pocos los estudios que mencionan el conteo diferencial en LCR como "normal", Portnoy (3) reporta 3.73 /10 células/mm³ con predominio de polimorfonucleares.

Las proteínas de LCR está constituida por albúmina y gamaglobulinas, siempre son menores que la concentración sérica, ya que la albúmina no puede difundir libremente por la barrera hemato-encefálica, por su gran peso molecular. Se conoce que la concentración de proteínas en LCR varía con la edad.(4). Larrye (3) reporta un promedio de 90 mg/dl con un rango de 20 a 170 mg/dl en recién nacidos maduros y de 115 mg/dl con rango de 65 a 150 en niños de pretérmino respectivamente. En contraste Bonadio (1) reporta concentraciones promedio de proteínas en LCR de 84 mg/dl en niños de 0 a 4 semanas y disminuye a 59 mg/dl en niños de 4 a 8 semanas.

La concentración de glucosa en LCR depende de la concentración sérica de la misma, de transporte activo y de la edad. Es relativamente baja en los neonatos, probablemente por inmadurez en los mecanismos ya mencionados y una permeabilidad menor de la barrera hemato-encefálica.(4). Larrye (3,7) reporta relación glucosa en LCR y plasmática de 0.81 para recién nacidos de término y 0.71 para recién nacidos prematuros (con glucosa sérica promedio de 50 mg/dl). La gran variación en los valores reportados seguramente depende de las grandes diferencias que existen tanto en su constitución biológica, como en la patología asociada, la variación en los elementos de juicio para hablar de bienestar como sinónimo de normalidad o salud, que se usaron en las épocas en que se realizaron los primeros estudios conocidos en la literatura (1925), previos a la etapa de la obstetricia moderna y a las ventajas de la terapia intensiva neonatal, y a los avances tecnológicos que permiten métodos diagnósticos no invasivos a la cabecera del paciente; que permiten una mejor definición de salud y de los valores normales bioquímicos de los pacientes. Por otro lado ha emergido un grupo de pacientes críticamente enfermos, que ahora sobreviven y que son portadores de condiciones que pueden alterar los valores del estudio citoquímico de LCR (encefalopatía hipóxico isquémica, hemorragia de matriz germinativa), y en consecuencia complican la interpretación de dicho estudio.

Actualmente no se justifica tomar muestras de LCR en neonatos saludables para intentar establecer los rangos de normalidad en estos niños, ante la disyuntiva de no contar con valores confiables de referencia en niños saludables, nos es indispensable establecer los valores en el estudio CQ-LCR que nos garanticen la ausencia de neuroinfección.

Para ello se planeó realizar una investigación prospectiva, observacional transversal en el cual se analizaron los valores encontrados de LCR que se tomaron en recién nacidos con crisis convulsivas, o con una sospecha clínica de sepsis en los cuales se descartó neuroinfección (pleocitosis con hipoglucoorraquia y/o cultivo de LCR negativo) o evolución satisfactoria sin antimicrobianos, o cuando hayan recibido antimicrobiano que no cubra germen o tiempo necesario para tratamiento de neuroinfección. Se excluyeron del estudio las grandes catástrofes neurológicas que se sabe de cierto alteran la celularidad, las proteínas y la concentración de glucosa en el LCR, como son encefalopatía hipóxico isquémica grado III Sarnatt (7) o hemorragia de matriz germinativa subependimaria grado II o III de Papille.

MATERIAL Y METODOS. POBLACIÓN OBJETIVO.

Los estudios citoquimicos de líquido cefalorraquídeo de todos los recién nacidos críticamente enfermos ingresados en la UCIN del INP del año 1994 que cumplan los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Todo recién nacido con estudio CQ-LCR de líquido indicado por sospecha de sepsis o crisis convulsivas, que no presente pleocitosis con hipoglucoorraquia, con frotis y cultivo de líquido cefalorraquídeo negativo, con evolución satisfactoria sin administración de antimicrobianos, o aunque los hayan recibido no cubran ni el germen, ni el tiempo de tratamiento para neuroinfección.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Malformación congénita con pérdida de la barreras de defensa del sistema nervioso central (encefalocele, mielomeningocele), que tengan neuroinfección previa ya tratada o fractura expuesta de cráneo.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Sospecha de cultivo de líquido cefalorraquídeo contaminado y/o traumático.

DISEÑO EXPERIMENTAL Y METODOLOGÍA.

1. El estudio se realizará en todos los pacientes que ingresen a la sala de Neonatología, del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido en el año de 1994 y que reúnan los requisitos ya mencionados.
2. Se tomarán los estudios indicados por su médico tratante. (BH, QS, PL, hemocultivo, cultivo de LCR y frotis de gram en LCR).
3. Se anotarán los resultados en la hoja diseñada para tal fin.
4. Una vez obtenidos los resultados se procederá a realizar el análisis estadístico, análisis de resultados y conclusiones.

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS.

- 1.- Se realizará del 1o al 7 de Marzo de 1995.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Una vez recolectados los resultados se procesarán usando el programa de análisis estadístico desarrollado en este Instituto: PAQUEST.

Se obtendrán medidas de tendencia central: promedio y medidas de dispersión (rangos y desviación standard). Se aplicará prueba de X^2 para contrastar las dos muestras independientes: ECQ-LCR con o sin neuroinfección, en prematuros y maduros.

REDACCIÓN.

1.-Se realizó del 7 al 14 de Marzo de 1995.

Se incluyeron 103 muestras de LCR, 76 de recién nacidos de término y 27 de prematuros, 71 y 29% respectivamente. Las indicaciones del estudio CQ-LCR fueron: sospecha de septicemia en 71 casos (68%), crisis convulsivas en 22 casos (21%) y en 10 pacientes septicemia y crisis convulsivas (11%).

La edad y peso promedio de los recién nacidos de término fueron 11.5 ± 8.4 días y $3\,042 \pm 707$ g, con edad gestacional promedio de $39 \text{ sem} \pm 1.5$, número de leucocitos en sangre periférica de $13\,293 \pm 7\,212$ (rango de 3,800 a 53,700), y concentración de glucosa plasmática media de 77.9 ± 34.6 mg/dl (9 a 174 mg/dl).

El estudio CQ-LCR en los recién nacidos de término sin neuroinfección reportó celularidad media de 6.2 ± 6.7 cel/mm³ (rango de 0-34), la concentración media de glucosa de 46.4 ± 28.2 mg/dl (rango de 0 a 142), la concentración media de proteínas de 70.5 ± 50.2 mg/dl (rango 13 a 261). La relación de la concentración de glucosa en LCR y plasma 0.56 ± 0.26 (rango 0.0 a 1.5).

La edad promedio del grupo de prematuros al momento del estudio fue de 15 ± 10 días (rango 10h a 26d), y peso de $1,276 \text{ g} \pm 998 \text{ g}$ y edad gestacional de 31 ± 3.5 semanas, el promedio de leucocitos en sangre periférica fue de $16,922 \pm 10,450$ células (13,100 a 49,900) y concentración de glucosa sérica de 89.9 ± 58.9 mg/dl (rango 1.8 a 247 mg/dl).

El CQ-LCR en el grupo de prematuros sin neuroinfección reportó celularidad media de 6.3 ± 8.4 cel/mm³ (rango 0 a 29), concentración de glucosa de $66.6 \text{ mg/dl} \pm 53.2$ (rango 9 a 90) y proteínas con media de $140 \text{ mg/dl} \pm 132$ (rango 23 a 158). La relación de concentración de glucosa en LCR y plasma fue de 0.64 ± 0.34 (rango 0.10 a 1.5).

Trece de cientotres pacientes cursaron con neuroinfección probada, solo se recuperó agente causal en 2 casos (*Klebsiella pneumoniae* y *Salmonella enteritidis*), en un caso el frotis del LCR con bacilos gram negativos, en los diez restantes las alteraciones del estudio CQ-LCR, el cuadro clínico y el manejo antimicrobiano correlaciona con neuroinfección. Este grupo al momento del diagnóstico tenía edad promedio de 12 ± 7 días (rango 10h a 25d), peso promedio de $2,808 \pm 737$ g (1,000 a 3,700) y edad gestacional de 37 ± 3 semanas (rango 27 a 40). Los leucocitos en sangre periférica con media de $16,492 \pm 8,366$ (2,500 a 29,600) y concentración de glucosa sérica media de 93.5 ± 47.8 m/dl (rango 52 a 209). La celularidad promedio del LCR de $1\ 308$ cel/mm³ $\pm 2\ 462$ (rango 25 a más de 8 648), predominando los polimorfonucleares con media de $60 \pm 30\%$. La glucosa en LCR con media de 28 mg/dl ± 30.5 (0.8 a 80), proteínas con promedio de 315.1 ± 277.6 mg/dl (11 a 805), y la relación glucosa de LCR y plasmática media de 0.22 ± 0.22 (rango 0.1 a 0.74).

Cuando se compararon la celularidad, concentración de glucosa y relación glucosa de LCR y plasmática de los estudios de LCR de recién nacidos prematuros y de término sin neuroinfección no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre sí ($p < 0.05$ en todas las comparaciones).

Al comparar estos mismos grupos en relación a la concentración de proteínas en LCR la diferencia si fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Cuando comparamos los estudios CQ-LCR del grupo de recién nacidos con neuroinfección probada y los grupos sin neuroinfección, se encontró diferencia estadística altamente significativa en la celularidad tanto con el grupo de prematuros como con el grupo de término ($p < 0.001$ en ambos casos) y en la relación del contenido glucosa LCR/plasma ($p < 0.05$ en ambos casos).

Al contrastar la concentración de proteínas de LCR de pacientes con neuroinfección y los grupos sin neuroinfección la diferencia fue estadísticamente significativa solo cuando se comparó contra los recién nacidos de término ($p < 0.05$), no así con prematuros sin neuroinfección ($p > 0.05$).

Dentro del periodo de estudio detectamos 13 neuroinfecciones, de los 103 pacientes incluidos que representa una frecuencia de neuroinfección del 12%, muy por debajo de lo reportado en la literatura. (1,2,3,4,5,6,8). Llama la atención el bajo índice de recuperación de gérmenes en cultivo de LCR (15%). Los gérmenes recuperados son congruentes con lo reportado en la literatura en el decenio actual.

En la literatura no encontramos reporte de diferencias en el número de células recuperadas en el CQ-LCR de niños sin neuroinfección y el grado de madurez, con excepción de Larye (3), que refiere promedio de 8.2 células en recién nacidos maduros y 9 en prematuros; en nuestra población las células promedio de los pacientes prematuros fueron de 6.2 células/mm³, con rango de 0 a 29 y en los maduros de 6.2 cel/mm³ con rango de 0 a 142, sin embargo la diferencia no es estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

La concentración de proteínas en LCR reportadas en la literatura en pacientes de término son discretamente mayores a las encontradas en nuestro estudio. Bonadio (1) encuentra un promedio de 84mg/dl semejante a lo reportado por Larye (3) 90mg/dl rango 20 a 170. En nuestro estudio encontramos un promedio de proteínas de 70mg/dl (rango 13 a 261), la diferencia posiblemente se debe a una selección cuidadosa de los pacientes que excluyó a los pacientes que cursaron con edema cerebral severo de cualquier origen, que como se sabe permite fuga de proteínas hacia el espacio raquídeo por pérdida de la barrera hemato-encefálica.

Cuando se analiza la concentración de proteínas en el LCR de prematuros sin neuroinfección, llama la atención que el promedio encontrado en nuestro estudio es de 140mg/dl, que es mayor a la única referencia en prematuros con promedio de 115 (3). En este mismo estudio mencionan un rango superior igual al encontrado en nuestro grupo de estudio 150mg/dl; el rango inferior difiere en más de 40mg, siendo en nuestro estudio de 23mg/dl. Suponemos que la diferencia de concentración promedio en el LCR en recién nacidos prematuros sin neuroinfección está influenciado en nuestro estudio porque se incluyeron hemorragias de matriz germinativa grado I y II y encefalopatías hipóxico isquémicas grados I y II de la Clasificación de Sarnatt.

El promedio de glucosa sérica en nuestros pacientes fue considerablemente mayor que la reportadas por Larye en su estudio; promedio 50mg/dl, contra 77.8mg/dl en nuestros pacientes de término y 89.8mg/dl en los pacientes prematuros, lo anterior seguramente es un reflejo de las estrategias de manejo nutricional actual.

La concentración media de glucosa en LCR en recién nacidos de término de nuestro estudio fue de 42.6mg/dl y en los prematuros de 66.6mg/dl; con una proporción en la concentración de glucosa LCR/plasma de 0.55 ± 0.26 para los maduros y 0.64 ± 0.34 para prematuros.

En los 13 pacientes en los que se diagnosticó neuroinfección existía una pleocitosis marcada con $1308 \text{ cel/mm}^3 \pm 2462$, con franco predominio de polimorfonucleares, como lo refiere la literatura de 30 a 90%. La glucosa media de 28mg/dl ± 30.5 y proteínas de 315 ± 277 y una relación glucosa LCR/plasma 0.22 ± 0.22 .

Llama la atención que en nuestro estudio se encontraron diferencias significativas entre prematuros y maduros en relación a la concentración de proteínas. La celularidad y la concentración de glucosa no tuvieron diferencias en ambos grupos. Cuando se analizaron los resultados de los dos grupos anteriores contra el grupo de neuroinfección, solamente se encontraron diferencias significativas en la celularidad y en la relación de glucosa en el LCR contra plasmática. La hipoglucorraquia por sí sola no correlaciona con neuroinfección.

CONCLUSIONES.

1. -No existió diferencia significativa en la cantidad de células, y concentración de glucosa contenida en LCR de recién nacido de término y prematuros.
2. -El contenido de proteínas es mayor en los prematuros que en los recién nacidos maduros críticamente enfermos.
3. -El contenido de glucosa sérica es mayor en nuestros pacientes al reportado en la literatura.
4. -La concentración de proteínas del LCR solamente es útil para sospechar neuroinfección en caso de recién nacidos de término, ya que en el grupo de prematuros no hay diferencia significativa con los niveles presentados por los pacientes con neuroinfección. El contenido de glucosa en LCR en niños maduros y prematuros no tuvo diferencia significativa cuando se comparó en niños con neuroinfección probada.
5. -Los datos que mostraron diferencia estadística fueron celularidad ($p>0.01$) y la relación concentración de glucosa LCR/plasma ($P>0.05$).

REFERENCIAS.

1. -Bonadio. A et al. Reference values of normal cerebrospinal fluid composition in infants age 0 to 8 weeks. *Pediatr Infect Dis J.* 1982; 7: 589-591
2. -Portnoy M et al. Normal Cerebrospinal fluid values in children: Another look. *Pediatrics.* 1985; 75:484-487.
3. -Larrie D. et al. Cerebrospinal fluid evaluation in neonates: Comparasion of high risk infants with and without meningitis. *J Pediatrics.* 1976; 3: 473-477.
4. -Bonadio, W et al. Liquido Cefalorraquideo: aspectos fisiologicos y alteraciones con la meningitis bacteriana. *Pediatr Infect Dis J (español)* 1992;2: 48-51.
5. -Lance E. et al. Relevance of common test of cerebrospinal fluid in screening for bacterial meningitis. *J Pediatrics.* 1991;3::363-369
6. -Naidoo M et al. Cerebrospinal fluid on the healthy newborn infant. *S. Afr Med J.* 1968, 42:933-935.
7. -Sarnat H.B., Sarnat M.S. Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Arch Neurol.* 1976;33, 696. .
8. -Avery G. et al. Neonatología Fisiopatología y manejo del Recién nacido. 3a ed. 1990. Interamericana. 1083-1084.
9. -Papile L.A: Burstein J. Et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage. A study of infants with birth weight less tahn 1500grs. *J Pediatrics* 1978;92.: 529.

CUADRO

RESULTADOS.

	EDAD (días)		EDAD GESTACIONAL (semanas)		PESO (gramos)		LEUCOCITOS SANGRE PERIFERICA (cel/mm ³)		GLUCOSA SERICA (mg/dl)	
	MEDIA	RANGO	MEDIA	RANGO	MEDIA	RANGO	MEDIA	RANGO	MEDIA	RANGO
MADUROS	11.8	20h-28d	39	37-42	3.042	1,220- 4,800	13,293	3,800- 53,700	77.9	9-144
PREMATUROS	15	10h-26d	31	26.1-36	1.276	670-3,400	16,922	13,100- 49,900	89.9	1.8-247

Cuadro I Datos generales de la población estudiada.

	CELULAS mm ³		GLUCOSA SERICA mg/dl		GLUCOSA LCR mg/dl		PROTEINAS mg/dl		RELACION GLUCOSA LCR/PLASMA	
	MEDIA	RANGO	MEDIA	RANGO	MEDIA	RANGO	MEDIA	RANGO	MEDIA	RANGO
MADUROS	6.2	0-34	77.9	9-174	46.4	0-142	70.5	13-261	0.56	0.0-1.5
PREMATUROS	6.3	0-29	89.9	1.8-247	66.6	9-90	140	23-158	0.64	0.10-1.5

Cuadro 2 Resultados obtenidos del estudio de LCR de recién nacidos de término y prematuros.