



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL**  
UNIDAD DE POSTGRADO, INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

**RELACIÓN GLUCORRAQUIA/GLUCEMIA Y CERTEZA DEL  
DIAGNÓSTICO DE MENINGOENCEFALITIS INFECCIOSA EN  
NEONATOS DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCIN)  
DE LA MATERNIDAD ENRIQUE C. SOTOMAYOR, DE LA  
CIUDAD DE GUAYAQUIL, 2.015.**

**TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OPTAR POR EL  
GRADO DE MAGISTER EN: “BIOQUÍMICA CLÍNICA”**

**Autora: Dra. Q.F. Mercedes Agila Barba**

**Tutor : Dr. Fabián Pardón Benassi, Msc.**

**GUAYAQUIL – ECUADOR  
AÑO 2015**

## RESUMEN

El estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo constituye una fuente importante de información en distintos cuadros neurológicos. Las variaciones en los valores de los parámetros bioquímicos y citológicos son indicadores de procesos patológicos. Los aumentos de la concentración de proteína en el líquido céfalo raquídeo (LCR) son más frecuentes que la disminución.

El incremento del nivel proteico se debe a una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica inducida por inflamaciones, infecciones, trastornos metabólicos y tóxicos. Pero el estudio de las proteínas en el LCR carece de especificidad como lo demuestran estudios realizados previamente. Siendo la relación Glucorraquia/Glucemia un parámetro de mayor especificidad a la hora de establecer el diagnóstico y la etiología de la infección. En función de ello, en el laboratorio de la Maternidad Enrique C. Sotomayor de la ciudad de Guayaquil, se realizó la valoración citoquímica del líquido cefalorraquídeo a los neonatos de alto riesgo que son ingresados a la Unidad Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) para el diagnóstico oportuno de cuadros infecciosos y el reconocimiento de aquellos parámetros que mejor definen el cuadro infeccioso.

En la investigación se propuso los siguientes **objetivos** para evaluar este problema: Cuantificación de Proteínas Totales, conteo leucocitario y determinación de glucosa en el LCR y en sangre de los neonatos de alto riesgo que ingresan a (UCIN), estos hallazgos permitieron la pesquisa de infecciones en pacientes neonatos con manifestaciones patológicas a nivel del SNC.

El estudio ha sido de tipo observacional, descriptivo y analítico. El **universo** está conformado por 2.137 neonatos de alto riesgo que ingresaron a UCIN de la Maternidad Enrique C. Sotomayor de Guayaquil, durante el año 2015. La **muestra** ha sido conformada por 138 neonatos que presentaron síntomas neurológicos se diagnosticaron 78 neonatos con meningoencefalitis de los cuales 61 presentan infección de origen bacteriano y 8 de origen viral, de ellos el 38 del sexo femenino y 40 del sexo masculino.

El L.C.R es una muestra que constituye un fiel reflejo del estado del sistema nervioso del paciente. **Los resultados** obtenidos han sido analizados para emitir las conclusiones y las recomendaciones que del estudio se obtengan. El cociente Glucorraquia/glicemia dio como resultado 29 pacientes (37.18%) presentaron valor de cociente  $<0.35$  mientras que 49 pacientes (62,82%) dieron valores de  $>0.35$ . demostrando que la relación Glucorraquia/glicemia es un marcador bioquímico sensible y específico para el diagnóstico del meningoencefalitis infecciosa.

### PALABRAS CLAVE

NEONATOS DE ALTO RIESGO, LIQUIDO CÉFALO RAQUÍDEO, RELACIÓN GLUCORRAQUEA/GLUCEMIA, PROTEINORRAQUIA. UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES (UCIN), SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

## **ABSTRACT**

The cytochemical study of the cerebrospinal fluid is an important source of information in various neurological conditions. Variations in the values of the biochemical and cytological parameters are indicators of pathological processes. Increases the protein concentration in cerebrospinal spinal fluid (CSF) are more common than the decrease.

The increase in protein level is due to an increased permeability induced inflammations, infections, metabolic disorders, toxic brain barrier. But the study of CSF protein lacks specificity as shown by previous studies. As the glycorrachia / glycemia ratio parameter greater specificity when establishing the diagnosis and etiology of infection. Accordingly, in the laboratory of Motherhood Enrique C. Sotomayor city of Guayaquil, cytochemical assessment of cerebrospinal fluid to high-risk infants who are admitted to the Unit Neonatal Intensive Care (NICU) for diagnosis was made infectious processes and timely recognition of those parameters that best define the infectious process.

In the research the following objectives to evaluate this problem was proposed: Quantification of total protein, white blood cell count and determination of glucose in CSF and blood of high-risk infants entering (NICU), these findings allowed the investigation of infections neonatal patients with pathological at CNS manifestations.

The study was observational, descriptive and analytical. The universe consists of 2,137 high-risk infants admitted to NICU Enrique C. Sotomayor Maternity Guayaquil during 2015. The sample was composed of 138 infants who developed neurological symptoms 78 infants were diagnosed with meningoencephalitis of which 61 have bacterial infection and viral 8, of them 38 female and 40 male.

The L.C.R is a sign that is a true reflection of the state of the patient's nervous system. The results have been analyzed to make findings and recommendations of the study are obtained. The CSF glucose / glucose ratio resulted in 29 patients (37.18%) had quotient value  $<0.35$  while 49 patients (62.82%) gave values of  $> 0.35$ . demonstrating that the CSF glucose / glucose ratio is a sensitive and specific biochemical marker for the diagnosis of infectious.

**Key words:**

High risk newborns, cerebrospinal fluid (CSF), relationship glycorrachia / glucose, protein concentration, unit neonatal intensive care unit (NICU), central nervous system (CNS)

## ÍNDICE

|                                                                            |           |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>                                               | <b>8</b>  |
| 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....                                       | 12        |
| 1.1.1 DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA.....                                      | 12        |
| 1.1.2 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....                                      | 6         |
| 1.1.3 JUSTIFICACIÓN .....                                                  | 7         |
| 1.1.4 VIABILIDAD .....                                                     | 7         |
| 1.1.5 PERTINENCIA .....                                                    | 8         |
| 1.2 OBJETIVOS.....                                                         | 8         |
| 1.2.1 OBJETIVO GENERAL .....                                               | 8         |
| 1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....                                           | 8         |
| 1.3 HIPÓTESIS .....                                                        | 8         |
| 1.4 VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN .....                                    | 9         |
| <b>2. MARCO TEÓRICO .....</b>                                              | <b>10</b> |
| 2.1 LÍQUIDO CÉFALO RAQUÍDEO (LCR) .....                                    | 10        |
| 2.2 ESTUDIO PROTEICO DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR) .....               | 11        |
| 2.2.1 CONCENTRACIÓN Y COMPOSICIÓN PROTEÍCA DEL LCR .....                   | 11        |
| 2.2.2 CAUSAS DE AUMENTO DE LA CONCENTRACIÓN DE PROTEÍNA EN EL LCR .....    | 12        |
| 2.2.3 CAUSAS DE DISMINUCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE PROTEÍNA EN EL LCR..... | 12        |
| 2.3 MÉTODOS PARA MEDIR LA CONCENTRACIÓN DE PROTEÍNA .....                  | 13        |
| 2.4 EXAMEN QUÍMICO DE RUTINA LCR.....                                      | 14        |
| 2.4.1 PROTEÍNAS.....                                                       | 14        |
| 2.4.2 GLUCOSA.....                                                         | 15        |
| 2.4.3 SEROLOGÍA .....                                                      | 15        |
| 2.5 SEPSIS NEONATAL.....                                                   | 16        |
| 2.5.1 SEPSIS DE TRASMISIÓN VERTICAL .....                                  | 16        |
| 2.5.2 SEPSIS DE TRASMISIÓN NOSOCOMIAL. ....                                | 17        |
| 2.6 FACTORES QUE FAVORECEN EL DESARROLLO DE SEPSIS EN EL NEONATO. ....     | 17        |
| 2.7 INCIDENCIA DE SEPSIS EN EL NEONATO. ....                               | 19        |

|                                                                                                          |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.8 CLÍNICA DE LA SEPSIS NEONATAL .....                                                                  | 20        |
| 2.8.1 DIAGNÓSTICO .....                                                                                  | 20        |
| 2.8.2 ANÁLISIS LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR) .....                                                       | 21        |
| 2.8.3 DIAGNÓSTICO PRECOZ. ....                                                                           | 21        |
| 2.9 CAUSAS DEL ALTO RIESGO EN EL NEONATO.....                                                            | 25        |
| 2.9.1 PESO DE NACIMIENTO. ....                                                                           | 25        |
| 2.9.2 ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS. ....                                                                | 26        |
| 2.9.3 COLONIZACIÓN MATERNA POR ESTREPTOCOCO<br>BETAHEMOLÍTICO GRUPO B .....                              | 26        |
| 2.9.4 ASFIXIA PERINATAL.....                                                                             | 26        |
| 2.9.5 SEXO MASCULINO.....                                                                                | 26        |
| <b>3. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>                                                                      | <b>27</b> |
| 3.1 MATERIALES.....                                                                                      | 27        |
| 3.1.1. LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN .....                                                                   | 27        |
| 3.1.2 PERÍODO DE LA INVESTIGACIÓN.....                                                                   | 27        |
| 3.1.3 RECURSOS EMPLEADOS .....                                                                           | 27        |
| 3.1.3.1 TALENTO HUMANO .....                                                                             | 27        |
| 3.1.3.2. RECURSOS FÍSICOS .....                                                                          | 28        |
| 3.1.4 UNIVERSO .....                                                                                     | 28        |
| 3.1.5 MUESTRA.....                                                                                       | 28        |
| 3.2 MÉTODOS.....                                                                                         | 29        |
| 3.2.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN .....                                                                        | 29        |
| 3.2.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....                                                                       | 29        |
| 3.2.3 TÉCNICAS DE LA INVESTIGACIÓN .....                                                                 | 30        |
| <b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>                                                                   | <b>32</b> |
| 4.1 RESULTADOS .....                                                                                     | 32        |
| 4.1.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....                                                                     | 32        |
| 4.1.2 DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN LCR Y<br>SANGRE EN LAS MUESTRAS OBJETO DE ESTUDIO. .... | 34        |
| 4.1.3 COCIENTE GLUCORRAQUIA/GLUCEMIA PARA CONFIRMAR EL<br>DIAGNÓSTICO DE MENINGOENCEFALITIS.....         | 36        |

|                                                                                                                                                                                                                                                         |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.1.4 COMPARACIÓN LOS PARÁMETROS CITOQUIMICOS PROTEÍNAS<br>TOTALES Y RECuento LEUCOCITARIO CON LA RELACIÓN<br>GLUCORRAQUIA/GLUCEMIA COMO MARCADOR BIOQUÍMICO MÁS<br>SENSIBLE Y ESPECÍFICO PARA EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE<br>MENINGOENCEFALITIS. .... | 38        |
| 4.1.5 CATERIZACION DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON<br>MENINGOENCEFALITIS.....                                                                                                                                                                       | 40        |
| 4.2 DISCUSIÓN.....                                                                                                                                                                                                                                      | 41        |
| <b>5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>                                                                                                                                                                                                           | <b>43</b> |
| 5.1 CONCLUSIONES .....                                                                                                                                                                                                                                  | 43        |
| 5.2 RECOMENDACIONES .....                                                                                                                                                                                                                               | 44        |
| <b>6. BIBLIOGRAFÍA.....</b>                                                                                                                                                                                                                             | <b>45</b> |
| <b>7. ANEXOS .....</b>                                                                                                                                                                                                                                  | <b>50</b> |

## 1. INTRODUCCIÓN

Se entiende por meningoencefalitis neonatal la situación clínica caracterizada por signos y síntomas de infección sistémica, con alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) sugerentes de inflamación meníngea (aumento de leucocitos, proteínas y disminución de la glucosa), no siendo indispensable el aislamiento de microorganismos. <sup>(1)</sup>

En el periodo neonatal los valores de normalidad presentan diferencias con los encontrados en lactantes y niños, y también entre recién nacidos (RN) a término y prematuros. <sup>(2)</sup> ver Tabla 1.

| Tabla I. Valores normales del LCR en la etapa neonatal |           |           |
|--------------------------------------------------------|-----------|-----------|
| Parámetros                                             | Prematuro | A término |
| Leucocitos / mm <sup>3</sup>                           | < 40      | < 30      |
| Neutrófilos %                                          | < 70      | < 60      |
| Proteínas (mg/dl)                                      | < 250     | < 170     |
| Glucosa (mg/dl)                                        | > 30      | > 40      |
| Glucosa LCR/Sangre (%)                                 | > 50      | > 50      |

Fuente: Asociación Española de Pediatría. [www.aeped.es/protocolos/](http://www.aeped.es/protocolos/)

Estas infecciones se pueden clasificar según el mecanismo de transmisión en verticales y nosocomiales /comunitarias independientemente de la edad al inicio de la clínica. <sup>3</sup>

La determinación de las proteínas totales del líquido céfalo raquídeo en neonatos de alto riesgo tiene una significancia clínica muy importante, su incremento en la concentración del LCR nos indica una alteración de la barrera hematoencefálica provocada por algunos factores, entre los más relevantes se destacan los procesos infecciosos por virus o bacterias que ponen en peligro la supervivencia del neonato de alto riesgo en las unidades de cuidado intensivo. <sup>(4)</sup>

El aumento de la concentración de proteínas es la alteración más frecuentemente observada en el LCR. Este aumento es inespecífico pero indicativo de alguna enfermedad meníngea o parenquimatosa. Los aumentos de la concentración de proteína en el LCR se deben con mayor frecuencia a meningitis bacterianas y más raramente a otros procesos inflamatorios-infecciosos, tumores, hemorragias y enfermedades degenerativas. <sup>(5)</sup>

El volumen total de LCR en el adulto es de aproximadamente 150 ml, de los cuales 30 ml se encuentran en el interior de los ventrículos cerebrales y 120 ml circulan por el espacio subaracnoideo. Un 70% del volumen de LCR tiene su origen en los plexos coroideos ventriculares, por un mecanismo combinado de ultrafiltración del plasma y transporte activo. El 30% restante se origina en el revestimiento del epéndimo y en el espacio subaracnoideo. El LCR se reabsorbe principalmente en las granulaciones de Pacchioni en el seno sagital superior y en las reflexiones durales de los pares craneales y de los nervios espinales. <sup>(6)</sup>

La composición proteica del LCR es compleja. Aproximadamente un 80% de las proteínas del LCR proceden del plasma, principalmente por mecanismos de difusión pasiva. También existen mecanismos de transporte activo. El paso de proteínas desde el plasma hacia el LCR depende de:

- 1) constantes físico-químicas (radio y masa molar, carga eléctrica)
- 2) concentración en el plasma
- 3) estado funcional de la barrera hematoencefálica.

El 20% restante de proteínas del LCR se origina por síntesis intracraneal. Dado que las proteínas provienen principalmente del plasma por difusión pasiva, las proteínas que predominan en LCR son las de baja masa molar. <sup>(7)</sup>

De la revisión de datos epidemiológicos regionales es válido destacar casos como el de Chile, dónde la sepsis en el período del recién nacido constituye la segunda causa de muerte y tiene una incidencia que varía entre 1 a 8 por 1000 recién nacidos vivos.

En el Perú, la mortalidad infantil ha disminuido en los últimos 10 años, pero la mortalidad neonatal ha disminuido en menor proporción. Según la Organización Mundial de la Salud del 30 al 40% de estas muertes, en los países en vías de desarrollo es causada por infecciones provocadas por el *Estreptococo* beta hemolítico grupo B, que se constituye en el germen más frecuente, aislándose en 50-60% de las sepsis. <sup>(5, 28)</sup>

En su presentación temprana es un germen muy agresivo, siendo el agente causal de entre 30 y 50% de los casos fatales. La infección se manifiesta generalmente durante el primer día de vida (90%). Clínicamente se presenta como una sepsis con o sin síndrome de dificultad respiratoria y

en 5 a 10 % de los casos hay una meningitis. En la presentación tardía la mortalidad es menor al 10% y el 50% desarrolla meningitis.

Se calcula que entre 15-25% de las mujeres embarazadas están colonizadas por este germen. La E. Coli K1 se asocia a meningitis neonatal; se adquiere en el canal del parto o en menor proporción por infección nosocomial.

La *Listeria monocytogenes* se presenta en forma precoz o tardía. Frecuentemente es diagnosticada por la posibilidad de confusión con *Streptococo* en el laboratorio.<sup>(29)</sup>

El *Estafilococo Aureus* en general es de presentación tardía, puede adquirirse tanto como infección nosocomial, como por contactos familiares.

Es el principal agente causal de osteoartritis en el recién nacido. Este es frecuentemente adquirido en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

El aumento de las infecciones por estafilococo, está asociado con la mayor sobrevivencia de los recién nacidos de muy bajo peso con estadía prolongada en UCIN, sometidos a procedimientos invasivos.<sup>(5)</sup>

Dentro de las prioridades de investigación para reducir las infecciones neonatales está la identificación de los gérmenes prevalentes y el estudio de la susceptibilidad antimicrobiana, que sirven de pauta a la terapia empírica inicial en sepsis neonatal.

El estudio de la determinación de proteínas en Líquido cefalorraquídeo, en neonatos de alto riesgo en unidad UCIN de la maternidad Enrique C. Sotomayor, es un estudio de tipo descriptivo analítico y observacional que busca identificar cual es la magnitud de la incidencia de infecciones en este grupo de pacientes, para identificar las posibles causas con esta información analizada poder emitir las conclusiones y recomendaciones.

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) constituyen una emergencia médica, pues su alta morbilidad y mortalidad requieren un diagnóstico y tratamiento oportuno. Muchos factores se involucran en la severidad de las infecciones del SNC. Su ubicación anatómica en el espacio óseo sellado que no permite una expansión fácil ante un proceso inflamatorio difuso contribuye a

que las altas posibilidades de daño neurológico ocurran por efecto mecánico, como en los síndromes de herniación. Otros factores como la competencia inmunológica de cada individuo, la penetración y concentración de los agentes antimicrobianos en el sistema nervioso, la edad y las dificultades diagnósticas contribuyen en la evolución de los pacientes con infecciones del sistema nervioso.

El pronóstico actual de las infecciones del SNC ha mejorado considerablemente gracias a los avances terapéuticos y de diagnóstico; sin embargo aún resta por comprender mucho acerca de las interacciones del SNC con los gérmenes causados y las implicaciones que tiene el tratamiento sobre el huésped.

La aparición de vacunas específicas (*H. Influenzae*) ha disminuido significativamente el número de casos de meningitis bacteriana e incluso a cambiado, por ejemplo, la edad de aparición más frecuente de meningitis desde la infancia hasta la segunda y tercera década.

Revisados los aspectos más importantes del diagnóstico de las infecciones más frecuentes del sistema nervioso con que nos vemos enfrentados en la práctica clínica diaria.

La característica inicial del análisis bioquímico puede orientar a un diagnóstico específico, aunque se requiere la confirmación de éste por otros medios para evitar la mortalidad que puede producir si no son valorados y tratados adecuadamente. Existe una íntima relación del líquido cefalorraquídeo con el espacio extracelular del cerebro y médula, por lo que la composición del líquido cefalorraquídeo refleja la actividad normal y patológica del sistema nervioso central.

El análisis de LCR va desde la determinación del contenido total de proteínas, hasta el fraccionamiento de los mismos por técnicas electroforéticas, inmunolectroforéticas y focalización isoelectrica, pasando por patrones de datos integrales basados en la cuantificación de albúmina e inmunoglobulinas y las proteínas derivadas del SNC.<sup>(4, 7,9)</sup>

Entonces el análisis de LCR tiene un papel importante para excluir o confirmar algunas condiciones neurológicas, así como para el seguimiento clínico de los pacientes.

Actualmente se dispone de muchas técnicas diferentes para evaluar al LCR y no existe un estándar constante entre los laboratorios para el procesamiento e información de resultados.

## **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1.1 DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA**

La glucorraquia/ glicemia es un parámetro específico que nos indica una diferenciación en las patológicas del sistema nervioso central para ayudar en el diagnóstico

La evidencia demuestra que la determinación y estudio de las proteínas totales del Líquido cefalorraquídeo contribuye a la valoración y diagnóstico de un proceso infeccioso tales como la meningitis bacteriana, meningitis séptica, meningitis crónica, sepsis que producen alteraciones en el sistema nervioso central en los niños de terapia intensiva que presentan síntomas tales como fiebre, letargia, vómito, dolor de cabeza, irritabilidad. <sup>(30)</sup>

Otras investigaciones han demostrado que los estudios bioquímicos de las proteínas del LCR si bien son sensibles, carecen de especificidad para determinar la etiología de la infección y no permiten diferenciar con seguridad las meningitis bacterianas de las virales. <sup>(12)</sup>

El estudio de la relación Glucorraquia/Glucemia, especialmente cuando se obtienen valores inferiores a 0,36 o superiores a 0,35 se constituye en un marcador más sensible y específico a la hora de establecer el diagnóstico etiológico. <sup>(12)</sup>

La mortalidad del recién nacido se basa principalmente en la diseminación imparable de microorganismos y falla de atención oportuna.

### **1.1.2 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

Con la finalidad de apreciar la Hipótesis y los objetivos que den respuesta a ésta y trazar el sistema de acciones para contribuir a la reducción de la morbilidad y mortalidad de neonatos en la Maternidad Enrique C. Sotomayor, se elaboró los siguientes interrogantes:

1. ¿Cuál es la importancia de los marcadores bioquímicos del líquido cefalorraquídeo en la determinación de un proceso de meningitis infecciosa en neonatos en la sala de UCIN?

2. ¿Qué ventajas presenta la utilización de la relación glucorraquia/glucemia como parámetro en relación a otros marcadores citoquímicos del LCR?
3. ¿Cuáles son las causas para que se produzca un incremento en la concentración de proteínas totales en el líquido cefalorraquídeo en neonatos?
4. ¿Por qué razón ha disminuido la morbilidad en neonatos de la sala de UCIN?
5. ¿Cuál es la sintomatología de un paciente neonato que presenta altos niveles de proteínas totales en líquido cefalorraquídeo?
6. ¿Por qué se realiza el análisis del líquido cefalorraquídeo en niños y niñas recién nacido que presenten síntomas de altos niveles de proteínas?
7. ¿Por qué se utiliza el método Turbidimétrico en la determinación de las proteínas totales en el líquido cefalorraquídeo?

### **1.1.3 JUSTIFICACIÓN**

La determinación de las proteínas totales en líquido cefalorraquídeo de neonatos en alto riesgo tiene una significancia clínica muy importante, su incremento nos indica una alteración de la barrera hematoencefálica provocada por algunos factores, entre los más notables se pueden mencionar aquellos procesos infecciosos por virus, bacterias y hongos.

Cuando el cuadro meníngeo se establece es de vital importancia definir la etiología de la infección, para especificar el tratamiento a seguir y evaluar el curso del cuadro infeccioso que pone en peligro la supervivencia del neonato de alto riesgo en las unidades de cuidados intensivos de la maternidad Enrique C. Sotomayor de la ciudad de Guayaquil y mi aporte en la investigación es determinar la certeza del diagnóstico de la relación de Glucorraquia/Glicemia.

#### **1.1.4 VIABILIDAD**

El desarrollo del trabajo de investigación es totalmente viable porque formo parte del equipo de laboratorio que realiza determinaciones citoquímicas en líquido cefalorraquídeo en la Maternidad Enrique C. Sotomayor de neonatos del UCIN, dispongo de los recursos apropiados y la autorización de los directivos de la Institución, para la ejecución del trabajo.

#### **1.1.5 PERTINENCIA**

El tema seleccionado para la investigación corresponde con la línea de la Maestría en Bioquímica Clínica, así como a los estándares de calidad de la Maternidad Enrique C. Sotomayor y en particular se beneficia el paciente y su núcleo familiar.

### **1.2 OBJETIVOS**

#### **1.2.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar la utilidad de la relación glucorraquia/glucemia, para confirmar la certeza del diagnóstico de meningoencefalitis infecciosa en neonatos de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCIN) de la Maternidad Sotomayor desde enero a Diciembre del 2015.

#### **1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- 1) Determinar los niveles de glucosa en LCR y sangre en las muestras objeto de estudio.
- 2) Establecer la relación glucorraquia/glucemia para confirmar la certeza del diagnóstico de meningoencefalitis.
- 3) Comparar otros parámetros citoquímicos: proteínas totales, recuento leucocitario con la relación glucorraquia/glucemia como marcador bioquímico más sensible y específico para el diagnóstico etiológico de meningoencefalitis.

### **1.3 HIPÓTESIS**

La determinación de la relación glucorraquia/glucemia ayuda al diagnóstico en procesos infecciosos agudos a nivel del sistema nervioso central por lo tanto contribuye con la disminución de la tasa de mortalidad infantil de neonatos en (UCIN) de la Maternidad Enrique C. Sotomayor.

#### **1.4 VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN**

##### **INDEPENDIENTES:**

- Procesos Infecciosos: neonatos que presenten meningitis, encefalitis o sepsis.

##### **DEPENDIENTES:**

- Estudios citoquímicos: Glucorraquia, Proteinorraquia, VDRL.

##### **INTERVINIENTES:**

- Pacientes neonatos de bajo peso y que nacieron antes de las 28 semanas.

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 LÍQUIDO CÉFALO RAQUÍDEO (LCR)**

El líquido cefalorraquídeo es una solución compleja producida por las células que revisten los plexos coroides y por las células endodiales que cubren las superficies ventriculares. En el adulto, el volumen total oscila entre 90 y 150 mL, la mitad intracraneal y la otra mitad intrateal.

En el recién nacido estas cifras oscilan entre 10 y 60 mL. En el adulto cada día se producen aproximadamente unos 500 mL de líquido cefalorraquídeo (20 mL/h), con un recambio aproximado de unas tres veces por día. En condiciones normales, el líquido cefalorraquídeo está bajo una presión de 7 a 15 mm Hg. <sup>(4)</sup>

El líquido cefalorraquídeo tiene cuatro funciones principales:

- a. Constituye un amortiguador mecánico que impide traumas.
- b. Regula el volumen de los contenidos intracraneales.
- c. Resulta un medio nutritivo del sistema nervioso central.
- d. Representa un canal excretor para productos metabólicos del sistema nervioso central. <sup>(4)</sup>
- e. El líquido cefalorraquídeo se diferencia de los fluidos serosos y sinoviales en la permeabilidad selectiva de las membranas y tejidos adyacentes. Esto se denomina barrera hematoencefálica. Consecuentemente, el líquido cefalorraquídeo no es un ultrafiltrado del plasma. Existe por tanto, un transporte activo entre la sangre, líquido cefalorraquídeo y cerebro, en ambas direcciones, lo que da lugar a que existan diferencias en las concentraciones. <sup>(4)</sup>

### **2.2 ESTUDIO PROTEICO DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)**

La prueba química realizada con mayor frecuencia en el líquido cefalorraquídeo es la determinación de proteínas. El líquido cefalorraquídeo normal contiene una cantidad pequeña de proteínas. Por lo general, se mencionan valores normales para proteínas totales de 15 – 45 mg/dl. Pero en cierta medida depende del método; valores más elevados se encuentran en los lactantes y las personas mayores. Este valor se informa en mg/dl y no en g/dl, como el caso de las concentraciones de proteínas plasmáticas. <sup>(5)</sup>

En general, el LCR contiene fracciones de proteínas similares a las encontradas en el suero; sin embargo, la proporción entre las proteínas de LCR y las de suero varía entre las fracciones. <sup>(5)</sup>

Como en el suero la albumina constituye la mayor parte de las proteínas del LCR. Pero, a diferencia del suero, la pre-albúmina es la segunda fracción más importante en el LCR. Las alfa globulinas incluyen a las haptoglobulinas y ceruloplasmina. La transferrina es la principal beta globulina presente; también una fracción de transferrina deficiente en hidrato de carbono “tau” se observa en el L.C.R y no en el suero. La principal gama globulina del L.C.R es la inmunoglobulina G (IgG), con solo una pequeña cantidad de IgA. La inmunoglobulina M (IgM), el fibrinógeno y las betalipoproteínas no se encuentran en el (LCR) normal. <sup>(5, 33, 34)</sup>

### **2.2.1 CONCENTRACIÓN Y COMPOSICIÓN PROTEÍCA DEL LCR**

La concentración de las proteínas del suero es unas 200 veces la del líquido cefalorraquídeo lo cual explica la diferencia de color entre ambos líquidos.

El fluido cerebro espinal está compuesto por: Agua, Sodio, Potasio, Calcio, Cloro, Sales inorgánicas (Fosfatos), compuestos orgánicos, glucosa y proteínas.

En caso de enfermedad, puede contener sangre, células patológicas, bacterias, piocitos (células blancas modificadas).

### **2.2.2 CAUSAS DE AUMENTO DE LA CONCENTRACIÓN DE PROTEÍNA EN EL LCR**

El aumento de la concentración de proteína es la alteración más frecuentemente observada en el LCR. Este aumento es inespecífico pero indicativo de alguna enfermedad meníngea o parenquimatosa. Los aumentos de la concentración de proteína en el LCR se deben con mayor

frecuencia a meningitis bacterianas y más raramente a otros procesos inflamatorios-infecciosos, tumores, hemorragias y enfermedades degenerativas.

En ocasiones, por efecto de una obstrucción, se produce un líquido de alta concentración proteica que puede coagular espontáneamente (síndrome de Froin).

El estudio de la concentración de proteína en el LCR reviste interés para establecer el diagnóstico diferencial entre las meningitis bacterianas y las no bacterianas, siendo ésta la principal aplicación de la medición urgente de la concentración de proteína en el LCR, en pacientes que acuden con sintomatología neurológica aguda.

Los valores de referencia de la concentración de proteína en el LCR varían con la edad y con el procedimiento de medida empleado.

#### **2.2.4 CAUSAS DE DISMINUCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE PROTEÍNA EN EL LCR.**

El descenso en la concentración de proteína se encuentra en los procesos que provocan dilución del líquido, habitualmente por aumento de su velocidad de recambio, como los que se citan:

- 1) Fuga de LCR por un desgarro dural (traumatismo cráneoencefálico, punción lumbar previa, rinorrea u otorrea de LCR)
- 2) Retirada de grandes volúmenes de LCR (neumoencefalografías)
- 3) Aumento de la presión intracraneal (puede provocar una mayor filtración de LCR a través de las granulaciones aracnoideas)
- 4) Hipotiroidismo.

### **2.3 MÉTODOS PARA MEDIR LA CONCENTRACIÓN DE PROTEÍNA**

La medición exacta y precisa de la concentración de proteína en el LCR se ve dificultada por:

- 1) Baja concentración proteica en el LCR.
- 2) Presencia de diferentes proteínas que pueden reaccionar de manera distinta con el reactivo
- 3) Escaso volumen de muestra disponible.

Los métodos utilizados para determinar la concentración de proteína total en el LCR son diversos, no existiendo un criterio único de normalización que permita la elección de Uno u otro. Cada laboratorio debe establecer las ventajas e inconvenientes de cada uno de ellos, y adoptar el que más se ajuste a sus requerimientos clínicos y a sus recursos instrumentales.

Los métodos turbidimétricos con agentes precipitantes como el ácido sulfosalicílico son populares por ser rápidos, fáciles y por no requerir de instrumentos complicados. Su principal inconveniente es el de sobrevalorar la albúmina respecto a las globulinas.

Los métodos espectrométricos con azul de Coomassie o rojo de pirogalol presentan inconvenientes similares y con el método de Lowry el reactivo reacciona con sustancias nitrogenadas no proteicas.

El método Turbidimetrico, presenta varias ventajas, entre ellas una elevada sensibilidad y coeficientes de absorción similares para todas las proteínas. Sin embargo, es recomendable realizar un paso previo de filtración en gel con el fin de eliminar posibles interferentes. Otros métodos incluyen el de precipitación con ácido tricloroacético y rojo de Ponceau y posterior disolución con sosa, modificaciones del de Biuret.

Los valores de referencia para la concentración de proteína en el LCR varían en función del procedimiento de medida utilizado.

## **2.4 EXAMEN QUÍMICO DE RUTINA LCR.**

### **2.4.1 PROTEÍNAS.**

Su presencia en el LCR se la denomina proteinorraquia y el contenido normal es de 15 - 45 mg/dl y es variable de acuerdo al sitio de extracción de la muestra para la determinación y a la edad:

- 6 meses a 13 años : 7 - 28 mg / dl
- 17 - 50 años : 20 - 45 mg / dl
- Mayor de 60 años : 40 - 65 mg / dl
- Ventricular : 10 - 25 mg /dl

Proteinorraquia sus valores referenciales son 80 % albúmina y 20 % globulinas. Hiperproteinorraquia es el aumento de proteínas en el LCR y se la observa en meningitis; poliomiелitis; encefalitis; neurosífilis; bloqueo de la circulación de LCR; Síndrome de Guillain-Barre; HSA.

En LCR se suele practicar la electroforesis e inmunolectroforesis para determinación de gamma globulinas, otras fracciones proteicas y bandas oligoclonales

.

Disociación Cito-Proteica es cuando en el LCR se encuentra una pleocitosis sin aumento de las proteínas o un aumento muy discreto. Se presenta en afecciones inflamatorias primarias del parénquima, de moderada agresividad (encefalitis benignas); en procesos inflamatorios de órganos vecinos como sinusitis intensa, epiduritis; en procesos infecciosos sistémicos (meningismos).

Disociación Albumino-Citológica cuando en el LCR se encuentra una celularidad normal con hiperproteinorraquia. Se presenta en procesos polirradiculoneurítico, Guillain-Barre, compresión medular.

## **2.4.2 GLUCOSA**

Su presencia en el LCR recibe el nombre de glucorraquia con un valor normal igual al 60 % de la cifra de glucemia medida simultáneamente a la extracción del LCR.

La glucosa del LCR proviene del suero y su concentración depende de un mecanismo de transporte activo. La hipoglucorraquia en meningitis bacteriana se explica principalmente por un

aumento en la utilización de la glucosa por el cerebro y una disminución del transporte de glucosa de la misma sangre al LCR.

La glucorraquia difiere en el neonato, en el lactante y en el niño, debido a la inmadurez de los mecanismos de intercambio de glucosa y a la mayor permeabilidad de la barrera hemato-encefálica en los recién nacidos, el valor normal es (40 – 80 mg/dl).

**Hipoglucorraquia:** se la encuentra en meningitis bacterianas y micóticas.

**Hiperglucorraquia:** se observa en diabetes; encefalitis; virosis (meningitis; poliomiелitis); uremia.

### 2.4.3 SEROLOGÍA

Se pueden realizar todas las que se practican en sangre, especialmente aquellas de rutina la VDRL y / o FTA-Abs (sífilis) si bien no constituye una determinación de certeza ya que existe la posibilidad de ocurrencia de falsos positivos y reacciones cruzadas. <sup>(32)</sup>

## 2.5 SEPSIS NEONATAL

Se denomina sepsis neonatal al síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se confirma al aislarse en el hemocultivo, bacterias, hongos, virus y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida, aunque actualmente se tiende a incluir las sepsis diagnosticadas después de esta edad, en recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP < 1.500 g). La inmadurez de las defensas del huésped neonatal es el principal factor riesgo que predispone al desarrollo de sepsis. En la Tabla 2 se resumen las razones por las cuales estas infecciones son más frecuentes en el período neonatal, sobre todo en prematuros.

Según el mecanismo de transmisión se diferencian dos tipos de infección:

- Sepsis de transmisión vertical
- Sepsis de transmisión nosocomial.

### 2.5.1 SEPSIS DE TRASMISSION VERTICAL

Estas infecciones son causadas por microorganismos localizados en el canal vaginal, produciéndose el contagio por vía ascendente al final de la gestación, o por contacto en el momento del parto. La clínica suele iniciarse en las primeras 72 horas de vida, con frecuencia en forma de enfermedad sobreaguda y habitualmente es posible constatar la existencia de complicaciones obstétricas que se consideran factores riesgo de infección bacteriana fetal. Los gérmenes más habitualmente responsables son el estreptococo beta-hemolítico del grupo B (EGB) y la *Escherichia coli* (*E. coli*), que son los que con mayor frecuencia son aislados en el recto y vagina materna al final de la gestación. <sup>(27, 28, 31)</sup>

La tasa de mortalidad oscila entre el 10-30%. Clásicamente estas infecciones se conocen como “sepsis de comienzo precoz” entendiendo por tales las infecciones que comienzan antes de los 2, 3 ó 7 días de vida según diferentes autores. Esta denominación está sujeta a errores, ya que quedarían excluidas sepsis verticales de comienzo tardío y se incluyen sepsis nosocomiales de comienzo precoz, que tienen una etiopatogenia y tratamiento diferente. <sup>(13)</sup>

### 2.5.2 SEPSIS DE TRASMISSION NOSOCOMIAL.

A diferencia de las infecciones de transmisión vertical estas infecciones son producidas por microorganismos procedentes del entorno hospitalario, sobre todo en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), que colonizan al neonato por contacto del personal sanitario (manos contaminadas) o a partir de material contaminado. La clínica se inicia después de las 72 horas de vida, aunque puede comenzar antes, y siempre se constata algún factor de riesgo relacionado con el empleo de procedimientos invasivos de diagnóstico y tratamiento.

El espectro de los patógenos responsables de sepsis nosocomial es distinto al de la sepsis vertical, predominando entre los gram-positivos el *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) y entre los gram-negativos *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y otras enterobacterias. En los momentos actuales tiene importancia creciente *Candida* spp.

La tasa de mortalidad es del 10-15%, siendo mayor en las sepsis por gramnegativos y *Candida*. Esta infección se conoce como “**sepsis de comienzo tardío**” y comprende a las infecciones que se inician después de los 2, 3 ó 7 días según los autores. <sup>(14)</sup>

## **2.6 FACTORES QUE FAVORECEN EL DESARROLLO DE SEPSIS EN EL NEONATO.**

### **Inmadurez del sistema inmune.**

1. Paso transplacentario reducido de IgG materna (pretérmino).
2. Inmadurez relativa de todos los mecanismos inmunes (fagocitosis, actividad del complemento, función de células T).

### **Exposición a microorganismos del tracto genital materno.**

1. Infección amniótica por vía ascendente.
2. Contacto con microorganismos durante el parto.
3. Parto prematuro desencadenado por infección (corioamnionitis).

### **Factores periparto.**

1. Traumatismos de piel, vasos, durante el parto.
2. Scalp de cuero cabelludo por electrodos u otros Procedimientos.

### **Procedimientos invasivos en UCIN.**

1. Intubación endotraqueal prolongada.
2. Colocación de catéteres intravasculares.
3. Alimentación intravenosa.
4. Drenajes pleurales.

5. Shunts de líquido cefalorraquídeo.
6. Incremento de la exposición postnatal.
7. Presencia de otros neonatos colonizados.
8. Hospitalización prolongada.
9. Plétora hospitalaria.
10. Escasez de personal sanitario (sobrecarga de trabajo).

#### **Pobres defensas de superficie.**

1. Piel fina, fácilmente erosionable (pre término).

#### **Presión antibiótica.**

1. Aparición de microorganismos resistentes.
2. Infección fúngica.<sup>(15)</sup>

### **2.7 INCIDENCIA DE SEPSIS EN EL NEONATO.**

La incidencia global varía de unos hospitales a otros en relación al nivel de asistencia que desarrollan y, en el mismo centro, las variaciones son notables a lo largo de los años. En general, se estima una incidencia de 1-8 ‰ RN vivos, siendo mucho más elevada en RNMBP.

La sepsis vertical en España está siendo estudiada por el Grupo de Hospitales Castrillo desde 1996 en más de 600.000 RN y durante estos años se ha asistido a una disminución significativa de la incidencia global que pasó de 2,4 ‰ en 1996 a 1,06‰ en 2003 ( $p < ,0001$ ), que se ha

relacionado con la puesta en marcha de estrategias de prevención de la transmisión vertical de EGB. <sup>(3, 31)</sup>

La incidencia es muy superior en los RN < 1.500 g, que en los de peso superior (15,7 vs. 0,8‰ en el año 2003). En nuestro país, el Grupo de Hospitales Castrillo, analizó la incidencia de esta infección, incluyendo las sepsis nosocomiales de todos los RN ingresados, y sobre un total de 30.993 neonatos se diagnosticaron 730 sepsis lo que supone una incidencia de 2,3%, siendo de 15,6% para los menores (3)

## 2.8 CLÍNICA DE LA SEPSIS NEONATAL

Las manifestaciones clínicas de la sepsis neonatal pueden ser muy variadas y con frecuencia inespecíficas, siendo compatibles con múltiples entidades morbosas frecuentes en el período neonatal.

Con frecuencia la **sepsis vertical** (EGB, *E. coli*, *Listeria*) tiene una presentación sobreaguda con fallo multisistémico, distrés respiratorio grave y/o meningitis, mientras que la **sepsis nosocomial** suele evolucionar de forma más solapada (sobre todo, las debidas a *S. epidermidis* y *Cándidaspp.*), siendo a menudo difíciles de identificar por producirse sobre enfermedades subyacentes graves, que requieren terapia intensiva, estando con frecuencia bajo tratamiento antibiótico.

Son signos clínicos orientadores la presencia de taquicardia inexplicable, el aumento de los requerimientos ventilatorios o la necesidad de reintroducir la ventilación mecánica sin causa respiratoria aparente. Un dato que se observa frecuentemente en las candidiasis invasivas, es la presencia de intolerancia a los hidratos de carbono (hiperglucemia/ glucosuria), aunque también puede acompañar a otras etiologías. Debe sospecharse candidiasis sistémica ante un RNMBP séptico, con deterioro clínico progresivo a pesar de tratamiento antibiótico, en presencia de factores riesgo. <sup>(15)</sup>

### 2.8.1 DIAGNÓSTICO

En la sepsis nosocomial hay que tener en cuenta la presencia de factores riesgo clásicos como prematuridad, empleo de H2 bloqueantes y esteroides, alimentación parenteral y lípidos,

catéteres venosos permanentes, ventilación mecánica prolongada, plétora hospitalaria y sobre todo, el uso frecuente y prolongado de antibióticos, que predispone a estos RN a colonización y subsiguiente infección por bacterias resistentes y hongos

Antes de iniciar una terapia antibiótica empírica es necesario realizar un chequeo infeccioso previo dirigido a precisar el diagnóstico etiológico y a orientar que se trata de un cuadro séptico.

El diagnóstico etiológico se basa en el aislamiento de un germen patógeno en un líquido corporal habitualmente estéril. <sup>(17)</sup>

### 2.8.2 ANÁLISIS LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)

El análisis del LCR es importante porque el 20-25% de las sepsis neonatales se asocian con la meningitis. Este procedimiento puede ser retrasado si existe inestabilidad hemodinámica o diátesis hemorrágica. Es importante determinar si existe o no afectación meníngea en relación a la dosis y tipo de antibiótico a emplear y la duración del tratamiento, por lo que debe practicarse una punción lumbar en cuanto lo permitan las condiciones clínicas del neonato. <sup>(18, 26)</sup>

### 2.8.3 DIAGNÓSTICO PRECOZ.

Teniendo en cuenta que la bacteriología tarda varios días en ofrecer resultados fiables, es necesario disponer de algún procedimiento de diagnóstico rápido que oriente la instauración o no de tratamiento antibiótico. El test ideal sería aquel que tuviera una elevada sensibilidad y valor predictivo negativo. A lo largo de los años se han empleado muchas técnicas con resultados diversos. Comentaremos algunos aspectos de las que consideramos más interesantes.

**Tabla 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA SEPSIS NEONATAL**

|                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Clínica inicial</b>                                                                                                                                                                                                         |
| <ul style="list-style-type: none"><li>– “No va bien”</li><li>– Mala regulación de la temperatura (fiebre/hipotermia)</li><li>– Dificultades para la alimentación</li><li>– Apatía</li><li>– Taquicardia inexplicable</li></ul> |
| <b>Fase de estado.</b> Se acentúa la clínica inicial y además:                                                                                                                                                                 |
| <i>Síntomas digestivos:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>– Rechazo de tomas</li></ul>                                                                                                                                 |

– Vómitos/diarrea

– Distensión abdominal

– Hepatomegalia

– Ictericia

*Síntomas respiratorios:*

– Quejido, aleteo, retracciones

– Respiración irregular

– Taquipnea

– Cianosis

– Fases de apnea

*Signos neurológicos:*

– Apatía/Irritabilidad

– Hipotonía/hipertonía

– Temblores/convulsiones

– Fontanela tensa

**Fase tardía.** Se acentúa la clínica anterior y además:

*Signos cardiocirculatorios:*

– Palidez/cianosis/moteado (“aspecto séptico”)

– Hipotermia, pulso débil

– Respiración irregular

– Relleno capilar lento

– Hipotensión

*Signos hematológicos:*

– Ictericia a bilirrubina mixta

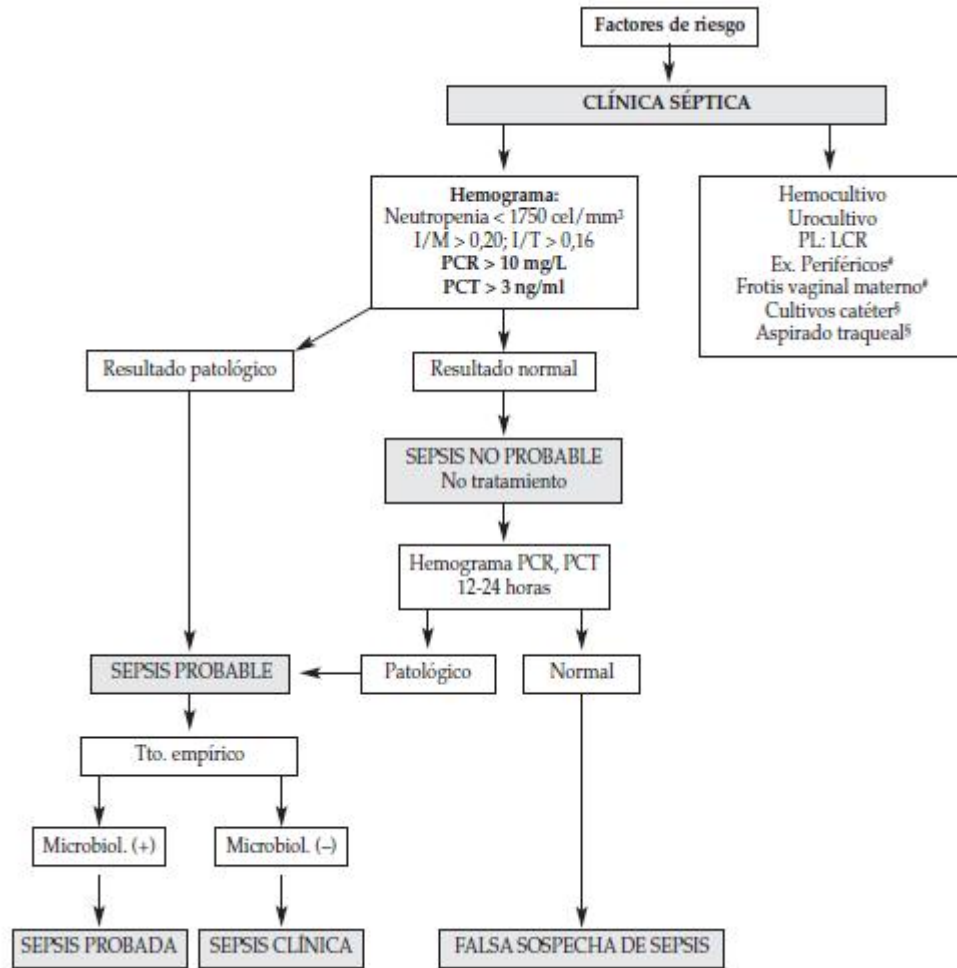
– Hepatoesplenomegalia

– Palidez

– Púrpura

– Hemorragias

## **PROTOCOLO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO DE LA SEPSIS NEONATAL**



Fuente: Harris MC, Polin RA. Diagnosis of neonatal sepsis. En: Spitzer AR (ed). Intensive care of the fetus & neonate. 2ª ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005. p. 1115-1123.

Proteinorraquia son las valoraciones de niveles de proteínas en LCR aumentan en todas las patologías que producen una ruptura de la barrera hematoencefálica. Este fenómeno se produce en todas las meningitis dado que se produce una inflamación del espacio subaracnoideo con paso de leucocitos y proteínas del suero al LCR. En las meningitis virales el aumento de proteínas suele ser discreto y en raras ocasiones supera los 100 mg/dl. Por ello, cifras de proteínas mayores de 100 mg/dl en LCR deben hacernos desconfiar del diagnóstico de meningitis aguda viral. Las meningitis bacterianas producen un importante daño de la barrera hematoencefálica con cifras de proteínas de hasta varios gramos.

Test hematológicos son los parámetros que han mostrado mayor sensibilidad son el número absoluto de neutrófilos, sobre todo neutropenia < 1.750 células/mm<sup>3</sup>, el índice neutrófilos

inmaduros/ neutrófilos maduros (I/M) >0,20 y el índice neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales (I/T) >0,16.

Trombocitopenia. (nº de plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>). Se observa en el 60% de las sepsis, sobre todo cuando se trata de candidiasis invasiva. <sup>(19)</sup>

Reactantes de fase aguda son proteínas inespecíficas, que son producidas por el hígado en respuesta a inflamación tisular, infección y trauma. Se usan independientemente o en combinación con otros tests diagnósticos como marcadores de sepsis en el períodoneonatal. Los de más utilidad en el momento actual por su eficacia y operatividad son la Proteína C Reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT)

Proteína C reactiva (PCR) Diferentes trabajos comunican que la PCR está elevada entre el 70-90% de los RN con infección sistémica, si bien el valor predictivo negativo es superior al 90%. Repitiendo la prueba a las 12-24 horas se incrementa la sensibilidad al 90% y el valor predictivo negativo al 98%. Por otra parte, la determinación seriada de la PCR ha demostrado su validez para el control evolutivo y de eficacia terapéutica. El límite superior de la normalidad se sitúa en 15 mg/L en la primera semana de vida y en 10 mg/L a partir de la primera semana.

Procalcitonina (PCT) en la sepsis se sintetiza en gran cantidad por parte de casi todos los tejidos aumentando sus niveles en sangre de manera significativa a partir de las tres horas del estímulo infeccioso. Se eleva de manera fisiológica en las primeras 48 horas de vida estableciéndose el límite superior de la normalidad en 3 ng/ml en los 3 primeros días de vida y en 0,5 ng/ml posteriormente.

La PCT es un marcador específico para diagnóstico de SEPSIS. Se trata de una proteína soluble con actividad inmuno-moduladora, precursora de la hormona Calcitonina. Normalmente es producida por las células C de las glándulas tiroideas y por células neuroendocrinas del pulmón. Sin embargo al presentarse una SEPSIS en el paciente la PCT puede sintetizarse en varios tejidos neuroendocrinos extra tiroideos.

La mortalidad hospitalaria asociada a sepsis es elevada, en un estudio realizado por Heart of Englad NHS Foundation Trust en el 2011 la sepsis ocupó el tercer puesto de la mortalidad hospitalaria <sup>(20)</sup>

De acuerdo a otros estudios la mortalidad por sepsis dentro de las Unidades de Cuidado Intensivo puede ser de 30-50%. <sup>(21)</sup>

Por su aporte en el pronóstico y evaluación de la progresión de una sepsis, la procalcitonina ha sido incluida dentro de algunas guías de manejo de sepsis del American college of cardiology y por la American Society of Cardiology and Infectious Diseases. <sup>(22, 23, 24)</sup>

**Medidas generales** El tratamiento debe efectuarse en UCIN, con monitorización de constantes vitales y controles analíticos frecuentes a fin de prevenir y/o detectar precozmente la presencia de complicaciones. Inicialmente se mantendrá a dieta absoluta y se realizarán aspiraciones gástricas repetidas, sobre todo en sepsis grave, para disminuir el riesgo de broncoaspiración. Se procurará un aporte glucídico-proteico por vía parenteral, ya que el RN dispone de reservas energéticas escasas y la infección produce aumento del catabolismo <sup>(25)</sup>.

## **2.9 CAUSAS DEL ALTO RIESGO EN EL NEONATO.**

### **2.9.1 PESO DE NACIMIENTO.**

Aislado constituye el más importante factor de riesgo en el desarrollo de la sepsis neonatal. Comparado con la incidencia general de infección, es de hasta 26 veces para el grupo de menos de 1000 gramos. El riesgo de infección para recién nacidos pretérmino es 8 a 10 veces mayor que para el recién nacido de término.

### **2.9.2 ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS.**

La incidencia de sepsis en los bebés de madres con **rotura** es de 1%. Si a la rotura prematura de membranas se agrega signos de amnionitis la incidencia sube 3-5%.

### **2.9.3 COLONIZACIÓN MATERNA POR ESTREPTOCOCCO BETAHEMOLÍTICO GRUPO B**

Este factor acarrea un riesgo de sepsis neonatal de 1%. Se calcula que 15 a 25 % de las embarazadas se encuentran colonizadas por este germen. <sup>(28)</sup>

#### **2.9.4 ASFIXIA PERINATAL**

La asfixia perinatal definida como APGAR menor a 6 a los 5 minutos en presencia de rotura prematura de membranas se considera un importante predictor de sepsis.

#### **2.9.5 SEXO MASCULINO**

Recién nacidos de sexo masculino tienen un riesgo 2 a 6 veces mayor que recién nacidos de sexo femenino. <sup>(5)</sup>

#### **DEFINICIÓN DE PALABRAS CLAVE.**

**NEONATOS DE ALTO RIESGO:** Es el recién nacido (RN) que presenta una alta probabilidad de padecer una enfermedad en los momentos cercanos al parto. Se basa en la valoración de factores preconcepcionales, gestacionales, materno-fetales, obstétricos y neonatales que pueden prevenir o hacer sospechar una determinada patología.

#### **LIQUIDO CÉFALO RAQUÍDEO:**

El **líquido cefalorraquídeo** (actualmente llamado líquido cerebroespinal), y abreviado como LCR o LCE, es un líquido de color transparente, que baña el encéfalo y la medula espinal. Circula por el espacio subaracnoideo, los ventrículos cerebrales y el canal ependimario sumando un volumen entre 100 y 150 ml, en condiciones normales.

**PROTEINORRAQUIA:** Son los niveles de proteínas en LCR aumentan en todas las patologías que producen una ruptura de la barrera hematoencefálica.

### **3. MATERIALES Y MÉTODO**

### **3.1MATERIALES**

#### **3.1.1. LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN**

Esta investigación se realizó en el Laboratorio Clínico del Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor de la ciudad de Guayaquil. El laboratorio clínico, que es un área destinada al control de diversas enfermedades, el cual dispone de la infraestructura y equipos con tecnología de punta necesarios para realizar la investigación, que contribuye al control de los procesos de bioseguridad y calidad de los pacientes que padecen este tipo de enfermedades neurológicas.

#### **3.1.2 PERÍODO DE LA INVESTIGACIÓN**

El estudio se realizó de Enero a Diciembre del año 2.015, en neonatos nacidos vivos de la maternidad Enrique Sotomayor de la ciudad de Guayaquil

#### **3.1.3 RECURSOS EMPLEADOS**

##### **3.1.3.1 TALENTO HUMANO**

La Investigadora/ Tutora/pacientes.

##### **3.1.3.2. RECURSOS FÍSICOS**

- Espectrofotómetro: Hitachi 911.
- Instrumental de vidriería.
- Computadora.
- Impresora.
- Hojas de papel bond.
- Laboratorio.

- Camara de Neubauer
- Reactivos: R1 Hidroxido de Sodio  
R2 Cloruro de Bencetonio

### **3.1.4 UNIVERSO**

El Universo estuvo conformado por pacientes neonatos de alto riesgo que ingresarón la unidad de cuidados intensivos neonatales UCIN del Hospital Gineco-Obstétrico Enrique C. Sotomayor de ambos sexos, que padezcan o no de afecciones neurológicas en el periodo que dure la investigación.

### **3.1.5 MUESTRA**

Está constituida por 138 neonatos que presentan signos neurológicos como: epilepsia, letargo, fiebre, vómito, etc.

La muestra será extraída mediante cálculo estadístico con un error estándar del 5% y una confianza del 95% y se procederá a realizar el estudio en forma aleatorizada.

## **3.2 MÉTODOS**

### **3.2.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Descriptiva, analítica y observacional

Este trabajo se basará en fichas clínicas de los pacientes que presenten resultados de estudios citoquímicos del líquido céfalo raquídeo compatibles con meningitis séptica, de pacientes de UCIN del Hospital Maternidad Enrique C. Sotomayor de la ciudad de Guayaquil.

**Métodos:**

El análisis de laboratorio específicamente en muestras extraídas de la punción lumbar debe realizarse en el espacio intervertebral L3 y L4 o más abajo para no dañar la médula, con las más estrictas medidas de precaución de asepsia y desinfección prolongada de la piel con tintura de yodo, pues sería muy grave producir una meningitis iatrogénica por contaminación.

Introducida la aguja se mide la presión del líquido céfalo raquídeo y se recoge por goteo en frascos, de los cuales se obtendrán los datos necesarios para la investigación.

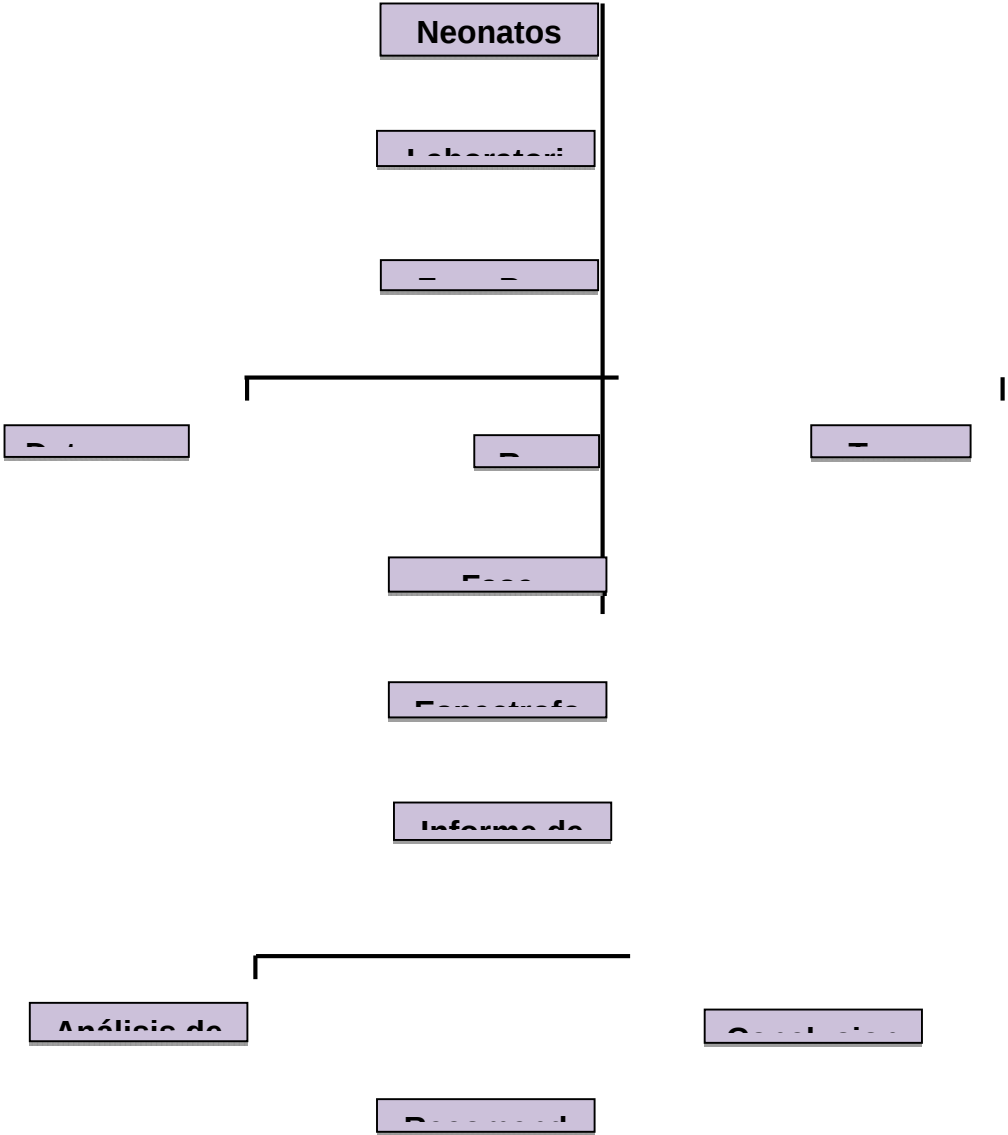
### **3.2.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

No Experimental.

### **3.2.3 TÉCNICAS DE LA INVESTIGACIÓN**

- Extracción de la muestra de líquido céfalo raquídeo LCR del neonato en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales UCIN por parte del personal Médico entrenado en este proceso.
- Recepción de la muestra LCR en el laboratorio y procesarlo en el tiempo no mayor a los 30 minutos de su extracción.
- Determinación de los marcadores bioquímicos que componen el estudio citoquímico del LCR para determinar si hay alteraciones compatibles con meningitis séptica.
- Revisión de Historias clínica para establecer si se trata de neonatos prematuros, de bajo peso.
- Recolección de la información en una matriz de recolección de datos, análisis estadístico y correlación de datos. Anexo 1

**HOSPITAL GINECO-OBSTÉTRICO ENRIQUE C. SOTOMAYOR ORGANIGRAMA  
DEL ESTUDIO**



## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **4.1 RESULTADOS**

#### **4.1.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA**

El Hospital Maternidad Enrique C. Sotomayor de la Ciudad de Guayaquil atendió durante el año 2015 un total de 2137 neonatos que fueron ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales UCIN con diferentes estados de salud.

Estos pacientes se clasificaron según el grado de prematuro en la siguiente forma:

Prematuros Grado I: 764 (36%)

Prematuros Grado II: 672 (31%)

Prematuros Grado III: 701 (33%)

Total: 2137 neonatos.

Tasas de Mortalidad a nivel hospitalario:

TM: 115,58 muertes/ 1000 nacidos vivos.

La Tasa de Mortalidad a nivel hospitalario desagregada por grado de Prematurez evidenció los siguientes valores:

Prematuros Grado I: 54,75%.

Prematuros Grado II: 30,88%.

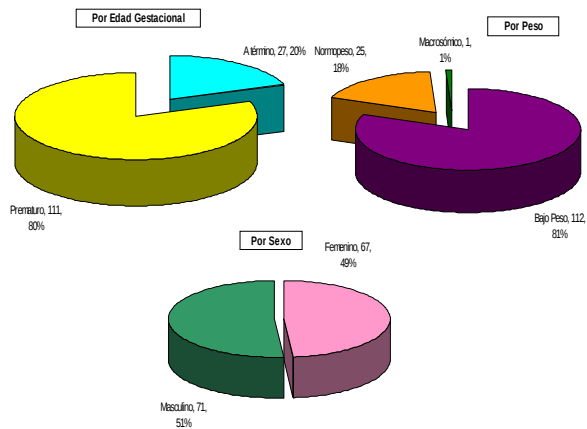
Prematuros Grado III: 29,95%.

Para el estudio se seleccionaron aquellos pacientes neonatos de alto riesgo según los criterios de inclusión y exclusión del estudio, quedando la muestra conformada por 138 neonatos que presentaron signos neurológicos como: epilepsia, letargo, fiebre, vómito, pacientes todos ellos ingresados a UCIN del Hospital Maternidad Enrique C. Sotomayor de la Ciudad de Guayaquil durante el año 2015.

Se incluyeron, a los RN a término con bajo peso (750 -1.500 g) que presentaba los síntomas y signos descritos para las enfermedades neurológicas, y se excluyeron a los niños y niñas con edad gestacional de 40 semanas y 2.000 g de peso.

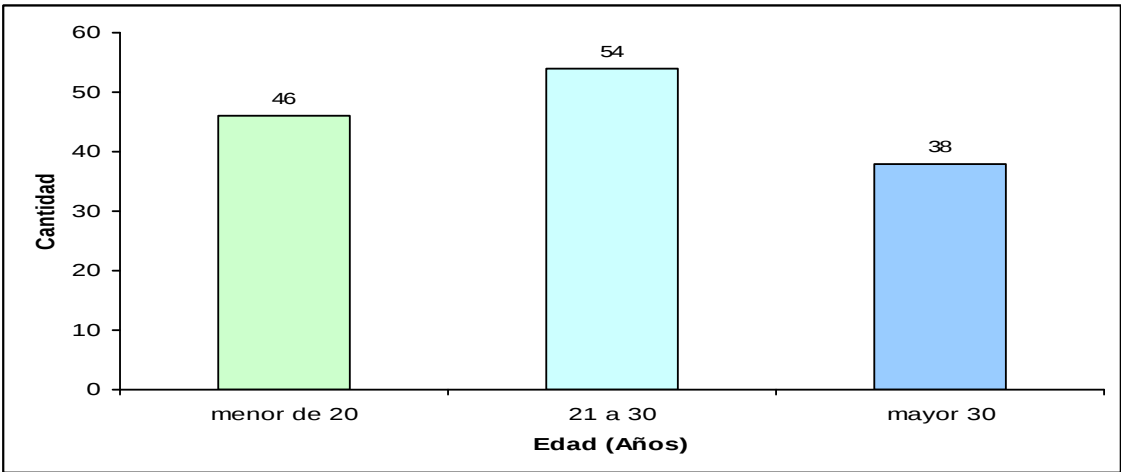
De los 138 neonatos 67 son del sexo femenino y 71 del masculino; hay 111 prematuros y 27 nacidos en término; clasificados según el peso hay 112 bajo peso, 25 normopeso y 1 macrosómico como se observa en el gráfico 1.

Gráfico 1. Caracterización de los pacientes por sexo, edad gestacional y peso.



Las madres de los pacientes tienen una edad promedio 25.7 años con una desviación estándar de 6.7 años, la de menor edad 13 años y la mayor 42 años. El 72.5 % (100) son menores de 31 años y el 33.3 % (46) son adolescentes (hasta 20 años) como muestra el grafico 2.

Gráfico 2. Distribución de las edades de las progenitoras de los pacientes.



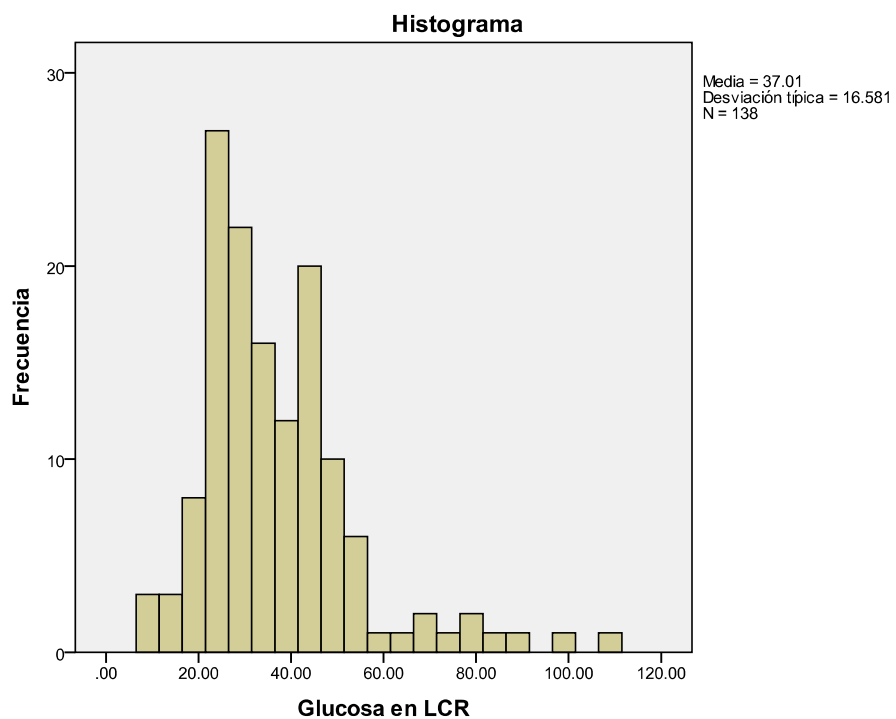
4.1.2 DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE GLUCOSA EN LCR Y SANGRE EN LAS MUESTRAS OBJETO DE ESTUDIO.

Tabla 2: Estadísticos de las variables Glucosa en LCR y Glucosa en suero.

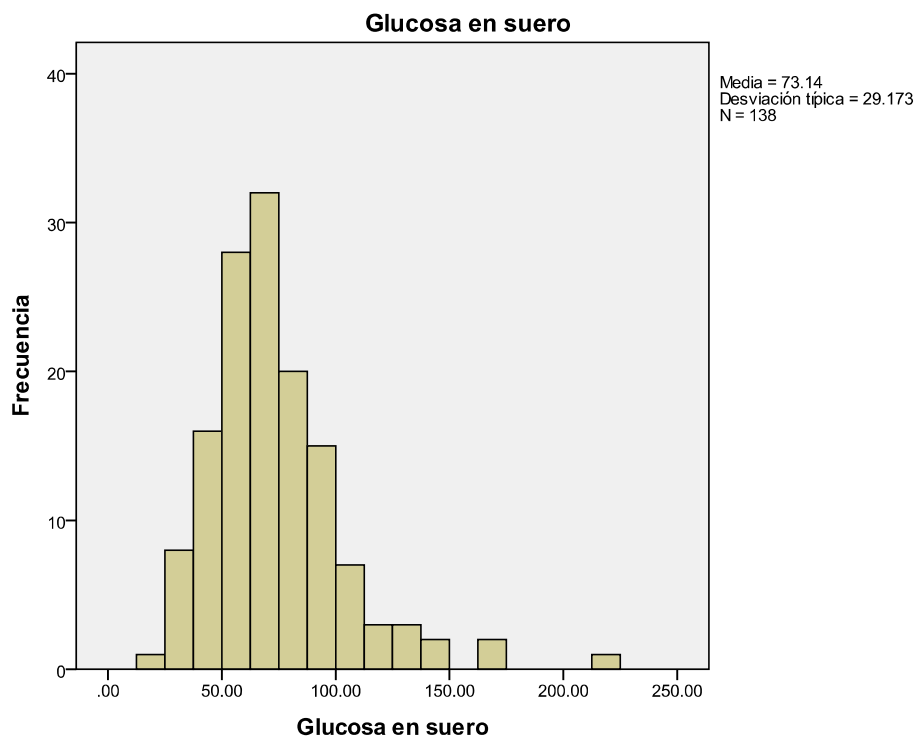
|  |                |                  |
|--|----------------|------------------|
|  | Glucosa en LCR | Glucosa en suero |
|--|----------------|------------------|

|            |          |          |          |
|------------|----------|----------|----------|
| N          | Válidos  | 138      | 138      |
|            | Perdidos | 0        | 0        |
| Media      |          | 37.0145  | 73.1449  |
| Mediana    |          | 32.0000  | 69.5000  |
| Moda       |          | 25.00    | 61.00    |
| Desv. típ. |          | 16.58114 | 29.17317 |

**Gráfico 3.** Histograma de frecuencias de los valores de Glucosa en LCR



**Gráfico 4.** Histograma de frecuencias de los valores de Glucosa en suero.



La glucorraquia promedio de los pacientes es de 37.01 mg/dL aproximadamente, con una desviación estándar de 16.58 mg/dL. La mayoría de los pacientes (100, 72.5%) presentan valores entre 20 y 50 mg/dL.

La glucosa en suero promedio de los pacientes es de 73.14 mg/dL aproximadamente, con una desviación estándar de 29.17 mg/dL. El 68.8 % de los pacientes (95) presentan valores entre 50 y 100 mg/dL.

#### 4.1.3 COCIENTE GLUCORRAQUIA/GLUCEMIA PARA CONFIRMAR EL DIAGNÓSTICO DE MENINGOENCEFALITIS.

- **Hipótesis a comprobar:** Existe una dependencia significativa entre los valores del cociente glucorraquia/glucemia de los pacientes y el diagnóstico de meningoencefalitis viral y bacteriana.
- **Prueba de hipótesis:** Prueba de Independencia por Chi cuadrado para tablas de contingencia (contrasta la hipótesis nula de que las dos variables cualitativas no están asociadas, o sea que varían de manera independiente una de la otra)
- Para la realización de esta prueba es necesario categorizar las medidas de la relación glucorraquia/glucemia de acuerdo a sus valores de referencia (>0.35: Meningoencefalitis Vírica, <0.35: Meningoencefalitis Bacteriana) <sup>(12)</sup>.

- Los criterios adoptados para establecer el diagnóstico de meningoencefalitis en base a parámetros citoquímicos y con una certeza de 99% se tomaron del protocolo médico. El citado protocolo establece los parámetros para diferenciar la etiología infecciosa de distintos casos de meningitis.

## HIPOTESIS

Ho: Los valores de las variables no están asociados en la muestra estudiada.

Ha: Los valores de las variables sí están asociados en la muestra estudiada.

**Tabla1.** *Tabla de contingencia Diagnóstico Meningoencefalitis \* Diagnóstico según relación glucorraquia/glucemia y valores de la prueba de chi-cuadrado*

|                                   |            | Diag_ según relación<br>glucorraquia/glucemia |        | Total |
|-----------------------------------|------------|-----------------------------------------------|--------|-------|
|                                   |            | Bacteriana                                    | Vírica |       |
| Diagnóstico<br>Meningoencefalitis | Bacteriana | 29                                            | 38     | 67    |
|                                   | Vírica     | 0                                             | 11     | 11    |
|                                   | Total      | 29                                            | 49     | 78    |

## Pruebas de chi-cuadrado

|                         | Valor  | Gl | Sig. asintótica<br>(bilateral) |
|-------------------------|--------|----|--------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | 32.468 | 2  | .000                           |

La prueba de chi-cuadrado resultó significativa (p << 0,05)

, lo que indica que la Hipótesis  $H_0$  es falsa, o sea entre los valores de glucorraquia/glucemia de los pacientes y el diagnóstico del tipo meningoencefalitis existe dependencia.

Dicho de otro modo, se observa una influencia significativa de los valores de glucorraquia/glucemia en el diagnóstico del tipo de meningoencefalitis.

#### 4.1.4 COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS CITOQUÍMICOS PROTEÍNAS TOTALES Y RECuento LEUCOCITARIO CON LA RELACIÓN GLUCORRAQUIA/GLUCEMIA COMO MARCADOR BIOQUÍMICO MÁS SENSIBLE Y ESPECÍFICO PARA EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE MENINGOENCEFALITIS.

Tabla 2. Prueba de rachas de las variables recuento leucocitario, proteínas totales y cociente glucorraquia /glucemia.

| Prueba de rachas             |            |           |           |
|------------------------------|------------|-----------|-----------|
|                              | Leucocitos | Proteínas | LCR/Suero |
| Valor de prueba <sup>a</sup> | 3          | 116.00    | .50       |
| Número de rachas             | 67         | 71        | 70        |
| Z                            | .182       | .194      | .002      |
| Sig. asintót. (bilateral)    | .855       | .847      | .998      |

La prueba de las Rachas no resulta significativa para ninguna de las variables analíticas (Sig. asintót. bilateral,  $p > 0.05$ ).

**Tabla 3.** Prueba Kolmogorov-Smirnov de las variables Recuento Leucocitario, Proteínas Totales y cociente Glucorraquia/Glucemia.

|                           | Leucocitos | Proteínas | LCR/Suero |
|---------------------------|------------|-----------|-----------|
| N                         | 138        | 138       | 138       |
| Z de Kolmogorov-Smirnov   | 4.464      | 2.229     | 1.328     |
| Sig. asintót. (bilateral) | .000       | .000      | .059      |

La prueba de Normalidad (se utiliza la prueba de Kolmogorov-Smirnov por ser la muestra grande,  $n = 138$ ) es significativa ( $p < 0.05$ ) para las variables conteo de leucocitos, proteínas y

cociente glucorraquia/glucemia, lo que indica que estas variables no se distribuyen normalmente en el conjunto de la muestra estudiada.

De acuerdo a estos resultados, para comprobar que el valor del cociente glucorraquia/glucemia versus el resto de las variables analíticas en suero se utilizará el coeficiente de correlación de Spearman (equivalente no paramétrico del coeficiente de correlación de Pearson, con la única diferencia que expresa cualquier tipo de correlación, no solo lineal) para estas variables que no cumplen el requisito de normalidad.

### Correlaciones de Spearman:

Se deben contrastar las siguientes hipótesis:

Ho: Los valores de la variable cociente glucorraquia/glucemia y las variables proteínas totales y recuento leucocitario no están correlacionados en la muestra estudiada.

Ha: Los valores de la variable cociente glucorraquia/glucemia y las variables proteínas totales y recuento leucocitario si están correlacionados en la muestra estudiada.

**Tabla 4.** Valores de las correlaciones entre las variables cociente Glucorraquia/Glucemia, Recuento Leucocitario y Proteínas Totales.

| Correlaciones   |           |                            | Leucocitos | Proteínas |
|-----------------|-----------|----------------------------|------------|-----------|
| Rho de Spearman | LCR/Suero | Coeficiente de correlación | -.251**    | -.217*    |
|                 |           | Sig. (bilateral)           | .003       | .010      |
|                 |           | N                          | 138        | 138       |

Resultan significativas estadísticamente las correlaciones entre cociente Glucorraquia/glucemia y las variables proteínas totales y recuento leucocitario con ( $p < 0.05$ ) con los coeficientes de correlación -.251 y -.217 respectivamente, lo que indica que existe relación inversa, aunque esta se considera baja por la magnitud de los valores de coeficiente de correlación.

#### 4.1.5 CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON MENINGOENCEFALITIS.

Se diagnosticaron 78 pacientes con meningoencefalitis, de ellos 38 del sexo femenino y 40 del masculino.

El análisis de la muestra estudiada (n: 138) evidenció un 56,52% (78 pacientes) de casos confirmados de meningoencefalitis, de los cuales se demostró la etiología principalmente bacteriana en el 89,9% (67 pacientes) de las infecciones y en segundo lugar las meningoencefalitis de origen viral con un 14,1% (11 pacientes).

De los 78 neonatos diagnosticados, se identificaron 69 pacientes con bajo peso, de los cuales 61 presentaron infección de origen bacteriano y 8 de origen viral; todos se clasificaron como prematuros con excepción de un neonato nacido a término que presentó meningoencefalitis bacteriana. (Tabla 5)

Ocho pacientes presentaron un peso normal al nacer, de los cuales sólo 1 nació pre-término presentando infección de origen bacteriano, distribuyéndose el resto de los neonatos con normopeso, con 4 pacientes con meningoencefalitis bacteriana y 3 con infección viral. A un neonato macrosómico prematuro se le diagnosticó meningoencefalitis de origen bacteriano. (Tabla 5).

**Tabla 5.** Caracterización de los pacientes diagnosticados con meningoencefalitis.

| Tipo de Meningoencefalitis | Edad Gestacional | Por Peso  |             |           | Total     |
|----------------------------|------------------|-----------|-------------|-----------|-----------|
|                            |                  | Bajo Peso | Macrosómico | Normopeso |           |
| <b>Bacteriana</b>          | Prematuro        | 60        | 1           | 1         | 62        |
|                            | En término       | 1         | -           | 4         | 5         |
|                            | <b>Total</b>     | <b>61</b> | <b>1</b>    | <b>5</b>  | <b>67</b> |
| <b>Vírica</b>              | Prematuro        | 8         | -           | -         | 8         |
|                            | En término       | -         | -           | 3         | 3         |
|                            | <b>Total</b>     | <b>8</b>  | <b>0</b>    | <b>3</b>  | <b>11</b> |

## 4.2 DISCUSIÓN

Los valores de mortalidad pueden expresarse a nivel poblacional o a nivel hospitalario. A nivel poblacional u hospitalario la mortalidad se expresa en forma de Tasa de neonatos fallecidos cada 1000 nacidos vivos. Una revisión bibliografía breve nos permite establecer que la tasa de Mortalidad (115,58 muertes/ 1000 nacidos vivos) hallada en el hospital donde se realizó este estudio presentó valores muy elevados.

A nivel países existe evidencia de tasas menores como es el caso de Perú (36) y altas tasas como se refiere sobre Haití en un estudio desarrollado por el Centro Latinoamericano de Perinatología (CLAP) (37).

Ecuador reporta al respecto tasas de mortalidad con valores de 6,3 defunciones cada 1000 habitantes (38).

La desagregación de las tasas de mortalidad, por grado de prematuro demostró (contrariamente a lo esperado) valores muy elevados en el subgrupo de menor grado de prematuros lo cual puede deberse a problemas en la elaboración de dicha tasa debido a la introducción de mortinatos dentro del numerador de la misma o constituye realmente un indicador que refleja la actividad desarrollada en dicha área hospitalaria crítica, constituyendo un llamado de atención.

La mayor parte de la morbilidad afecta a los recién nacidos “muy pre-términos”, cuya EG es inferior a 32 s. y especialmente a los “pre-términos extremos” que son los nacidos antes de la semana 28 de EG. <sup>(40)</sup>.

En relación a la muestra extraída para el presente estudio (n: 138) cabe destacar que la misma estuvo constituida en su totalidad por pacientes de alto riesgo de muerte y en un 80% conformada por prematuros con bajo peso al nacer situación que incrementa el riesgo de estos pacientes. No se halló predominio marcado de género en la presente muestra de estudio.

La edad materna determinada en el estudio no presentó un nivel anormalmente elevado de embarazos adolescentes (33%) ni de aquellos mayores de 30 años (28%) que permitan establecer alguna relación entre edad materna y ocurrencia de partos prematuros. <sup>(41, 42)</sup>

Con respecto a los valores de glucorraquia se observó que el valor promedio hallado estuvo por debajo de los valores normales ( $<40$  mg/dl) y el 72,5% presentó valores orientativos compatibles con meningitis bacteriana (entre 20 y 50 mg/dl) <sup>(39)</sup>.

Los valores de glucosa en sangre estuvieron en promedio (73.14 mg/dl) dentro de los valores normales y en un 68,8% de los neonatos se mantuvieron dentro un rango de valores normales para un recién nacido.

El valor de glucosa en sangre, no constituye un parámetro que permita inferir directamente algún tipo de información sobre la infección meníngea pero su comparación a través de la relación que se establece mediante el cociente Glucosa en LCR/Glucosa en sangre se postula en esta tesis como parámetro de certeza para el diagnóstico etiológico de meningoencefalitis.

Los valores de glucorraquia por debajo de 34 mg/dl constituyen un indicador con un 99% de certeza de infección meníngea de origen bacteriano <sup>(39)</sup>.

El análisis estadístico llevado a cabo para valorar la relación existente entre el perfil de parámetros citoquímicos (glucorraquia, recuento leucocitario, proteinorraquia) que se alteran en los cuadros de meningoencefalitis, demostró con un nivel de significación estadística aceptable ( $p < 0,05$ ) que dichos parámetros están íntimamente relacionados y se alteran conjuntamente con el valor del cociente de concentraciones de glucosa en LCR/ glucosa en sangre.

La prueba estadística de Rachas, realizada con la finalidad de establecer como se distribuyen los valores de los parámetros citoquímicos y los correspondientes al cociente glucosa en LCR/sangre demostró que dichas variables se distribuyen al azar en las muestras tomadas a los neonatos, con un nivel de 95% de confianza.

La correlación de Spearman, más adecuada que la correlación de Pearson por el tipo de distribución de la muestra en estudio, demostró con un nivel de confianza del 95% que los valores de la variable cociente glucorraquia/glucemia y las variables proteínas totales y recuento leucocitario están claramente correlacionados en la muestra.

Este estudio permitió diagnosticar con certeza el cuadro infeccioso de meningoencefalitis con su etiología microbiana aportando información sobre la frecuencia y la etiología de los casos de meningoencefalitis en la UCIN del hospital posibilitando de esta forma tratamientos más precisos y mejor orientados.

Esto redundará en última instancia en la disminución de las tasas de morbimortalidad asociadas a estas unidades de cuidados intensivos neonatales.

## **5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **5.1 CONCLUSIONES**

1. Las determinaciones de glucorraquia dieron por resultado un valor promedio de 37,01 mg/dl y en el 72,5% de los neonatos presentó valores entre 20 y 50 mg/dl. Todos ellos valores anormales de glucorraquia. Los valores de glucosa en sangre resultaron en promedio (73.14 mg/dl) dentro de los valores normales y en el 68,8% se mantuvieron dentro un rango de normalidad.

2. Los cocientes de glucorraquia/glucemia dieron por resultado que 29 pacientes (37,18%) presentaron valores de cociente  $< 0,35$  mientras que 49 pacientes (62,82%) dieron valores  $> 0,35$ .

3. La comparación de parámetros citoquímicos con la relación glucorraquia/glucemia demostró que este último constituye un marcador bioquímico más sensible y específico para el diagnóstico etiológico de meningoencefalitis como lo demuestran las pruebas estadísticas para establecer la asociación de parámetros. Mediante esta correlación se estableció la frecuencia de meningoencefalitis en un 56,52% de neonatos de alto riesgo, de los cuales se estableció con certeza la etiología principalmente bacteriana en el 89,9% y de origen viral en el 14,1% de los casos.

### **5.2 RECOMENDACIONES**

1. Se recomienda incorporar métodos confirmatorios clásicos como por ejemplo la tinción de Gram, el cultivo microbiológico (bacteriano y viral) y pruebas de sensibilidad a antibióticos para aumentar la certeza del diagnóstico y comparar contra estándares de oro nuestros marcadores citoquímicos.

2. Se recomienda incorporar técnicas de detección molecular como la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, que permitan acelerar el diagnóstico de laboratorio.

3. El presente estudio destaca el rol de las infecciones , en el desarrollo de la paralis cerebral, secuela motora común y grave que ocurre 80-90 por 1000 nacimientos prematuros y que presentan infecciones precoces como tardías hasta los 5 años de seguimiento . Se necesita más estudios, analizando otros factores de confusión que pueden estar involucrados en esta asociación tanto en el periodo neonatal como en el evolutivo.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A, Crespo Hernández M. Infecciones del Recién Nacido. Libro del Año de Pediatría. Ed. Saned SA. Madrid 1994: 123-69.
2. B. Fernández Colomer, J. López Sastre, G. D. Coto Cotallo, A. Ramos Aparicio, A. Ibáñez Fernández. Meningitis neonatal. Asociación Española de Pediatría. <http://www.aeped.es/protocolos/>
3. Grupo de Hospitales Castrillo. Meningitis neonatal. Estudio epidemiológico del Grupo de Hospitales Castrillo. AnEspPediater 2002; 56: 556-563
4. Adams RD, Victor M, Romper AH. Principios de Neurología Sexta edición en castellano. McGraw- Hill- Interamerican, 1999:11-16
5. Carlos Salgado, Miriam Pilli, Emma Sutich, Servicio de Microbiología. Centro Médico IPAM -Sarmiento 3125-2000 Rosario –Argentina Manual simplificado de atención Infantil 2010 pág. 56-59.
6. Beetham R. Investigation of cerebrospinal fluid. En: Marshall WJ, Bangert SK, Eds. Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical aspects. New York: Churchill and Livingstone, 1995: 557-68.
7. Silverman LM and Christenson RH. Proteins in cerebrospinal fluid. En: Burtis CA, Ashwood ER, Eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994: 723-34.
8. Davis, Bernard; Dulbecco, Renato; Eisen, Herman N.; Ginsberg, Harold S. Tratado de Microbiología. 3º Edición. Editorial Salvat Editores, Barcelona, España. 1985.
9. De Myer W. Técnica del Examen Neurológico. Texto Programado. Tercera Edición. Editorial Médica Panamericana S.A. 2008: 497-513.

10. Paulino R.: En línea: Meningitis bacteriana aguda. Revista Electrónica "Archivo Médico de Camagüey" 2007; 11(3) ISSN 1025-0255 en: <http://www.amc.sld.cu/amc/2007/V11n3-2007/> [Consultado 2/11/2005].

11. Meningitis vírica. En línea: [www.aeped.es/protocolos/infectologia/23-Meningitisviricas.pdf](http://www.aeped.es/protocolos/infectologia/23-Meningitisviricas.pdf) [Consultado 01/05/2007]

12. Oriberto Iparraguirre Góngora,<sup>1</sup> Miguel Antonio Alvarez Pena,<sup>2</sup> Maikel Alba Pérez<sup>3</sup> y Alberto Ruben Piriz Assa.<sup>4</sup> Relación glucorraquia/glucemia y certeza del diagnóstico de meningoencefalitis viral y bacteriana en urgencias. RevCubMedIntEmerg 2009;8(2)1495-1504.

13. López Sastre JB, Fernández Colomer B, Coto Cotallo GD, Ramos Aparicio A. Trends in the epidemiology of neonatal sepsis of vertical transmission in the era of group B streptococcal prevention. Acta Paediatr 2005; 94: 451-457.

14. Isaacs D, Moxon ER. Pathogenesis and epidemiology. En: Isaacs D, Moxon ER (eds), 2008.

15. Harris MC, Polin RA. Diagnosis of neonatal sepsis. En: Spitzer AR (ed). Intensive care of the fetus & neonate. 2ª ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2009. p. 1115-1123.

16. Harris MC, Casey J. Prevention and treatment of neonatal sepsis. En: Spitzer AR (ed). Intensive care of the fetus & neonate. 2ª ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005. p. 1125-1136.

17. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B, Ramos Aparicio A. Profilaxis de las infecciones bacterianas de transmisión vertical. Bol Pediatr 1999; 39: 3-12.

18. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guide lines from CDC. MMWR Recomm Rep 2002; 51: 1-22.

19. Kilbride HW, Wirtschafter DD, Powers RJ, Sheehan MB. Implementation of evidence-based potentially better practices to decrease nosocomial infections. Pediatrics 2009; 111: 519-533.

20.Daniels R.et al. Surviving the firsthours in sepsis :getting the basics right. Heart of Englad NHS Foundation Trust. 2011.

21.Shapiro NI.et al. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. Crit. CareMed 2006;34(4):1025-32.

22.SchuetzP. ChappaV. Briel M. GrenwaldJ. Procalcitonin Algorithms for Antibiotic Teraphy Decisions A.

23.KibeS.AdamsK.BarlowG. Diagnostic and prognosticbiomarkers of sepsis in critical care.

24.Jensen JU HesletL. Jensen Th et al .Procalcithoninincrease in early

25.Identification of criticallyyillpatients at highrisk of mortality.

26.Handbook of neonatal infections. Philadelphia: WB Saunders, 2008. p. 1-23.

27.Blanco Galán, Ma Antonia. Microbiología de la infección perinatal. En: Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Editor Juan J. Picazo. 2002.

28.De Cueto, Marina; de la Rosa, Manuel. "Prevención de la infección neonatal por *Streptococcusagalactiae*. Un tema consolidado." Archivo PDF.

29.Hakim, Alejandro; Ybarra, Viviana; Meo, Ana. "Recomendaciones perinatales para la prevención de la infección neonatal por Estreptococo del Grupo B en la maternidad del Hospital Gral de Agudos José M. Ramos Mejía". Archivo PDF.

30.García Claudio C.; Díaz Joselyn T.. "Infección por *Listeria monocytogenes* y embarazo con buen resultado perinatal". Archivo PDF.

31.Gotta H; Morete de Pardal ML. Breviario Semiológico del Sistema Nervioso. Segunda Edición EUDEBA Ediciones Previas 2007 :109-115.

32.López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B and Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of vertical transmission:an epidemiological study from the “Group de Hospitales Castrillo”. J PerinatMed 2007; 28: 309-315.

33.Ruvinsky, Raúl O; Bruno, Miriam E.; Rial, María J. "Infecciones perinatales bacterianas: Sífilis/ Estreptococo  $\beta$ -hemolítico grupo B/ Listeria". En: Consenso de infecciones perinatales.1999. pp 147-154. Archivo PDF.

34.Silverman LM and Christenson RH. Proteins in cerebrospinal fluid. En: Burtis CA, Ashwood ER, Eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994: 723-34.

35.Thompson EJ and Keir G. Laboratory investigation of cerebrospinal fluid proteins. Ann ClinBiochem 1990; 27: 425-35.

36.Ticona R. Manuel, Huanco A. Diana. MORTALIDAD PERINATAL HOSPITALARIA EN EL PERÚ: FACTORES DE RIESGO. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2005 [citado 2016 Mar 06] ; 70( 5 ): 313-317.

37.Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano. Situación materna y perinatal de la Región. Boletín Salud Perinatal. Montevideo, Uruguay, 1998; Vol. 6, N°16.

38.Datos esenciales de Salud, Ecuador 2000-2010. Disponible en: <http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2013/05/Datos-esenciales-de-salud-2000-2010.pdf>

39.Protocolo de Diagnóstico y tratamiento de la meningitis aguda.Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (España). Disponible en: [http://www.chospab.es/area\\_medica/medicinainterna/PROTOCOLOS/meningitis.htm](http://www.chospab.es/area_medica/medicinainterna/PROTOCOLOS/meningitis.htm)

40. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8\\_1.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8_1.pdf)

41. Rodríguez Isabel Cluet, Rossell-Pineda María del Rosario, Álvarez de Acosta Thais, Rojas Quintero Ligia. Factores de riesgo asociados a la prematuridad en recién nacidos de madres adolescentes. Rev Obstet Ginecol Venez [Internet]. 2013 Sep [citado 2016 Mar 07]; 73(3): 157-170.

42. Chamy P Verónica, Cardemil M Felipe, Betancour M Pablo, Ríos S Matías, Leighton V Luis. RIESGO OBSTÉTRICO Y PERINATAL EN EMBARAZADAS MAYORES DE 35 AÑOS. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2009 [citado 2016 Mar07];74(6):331-338.

## 7. ANEXOS

### 38. ANEXO 1. Tabla de recolección de datos.

[illegible]

## ANEXO 2. Técnicas de Laboratorio



03376648001V14.0

# U/CSF Protein

Proteínas totales en orina/LCR

Información de pedido

| REF          | CONTENT                                                                  | Analizadores adecuados para los estuches                |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 11877801 190 | Total Protein in Urine/Cerebrospinal Fluid ([1] 6 x 20 mL, [2] 6 x 9 mL) | Analizadores Roche/Hitachi 902, Roche/Hitachi MODULAR P |
| 03121305 122 | C.f.a.s. PUC (5 x 1 mL)                                                  | Código 489                                              |
| 03121313 122 | Precinorm PUC (4 x 3 mL)                                                 | Código 240                                              |
| 03121291 122 | Precipath PUC (4 x 3 mL)                                                 | Código 241                                              |
| 11929976 216 | Juego de frascos de 130 mL                                               |                                                         |
| 11929968 216 | Juego de frascos de 70 mL                                                |                                                         |

Algunos estuches y analizadores pueden no estar disponibles en todos los países. Sírvase consultar al representante local de Roche Diagnostics en cuanto a aplicaciones adicionales.

### Español

#### Información del sistema

Analizador Roche/Hitachi MODULAR P: ACN 708 para orina.  
analizador Roche/Hitachi MODULAR P: ACN 402 para LCR.

#### Uso previsto

Test in vitro para la determinación cuantitativa de proteínas en orina y líquido cefalorraquídeo (LCR) en analizadores automáticos Roche de química clínica.

#### Características

La medición de proteínas en orina se emplea en el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades renales, cardíacas así como de trastornos tiroideos, caracterizados por proteinuria o albuminuria.

La determinación de proteínas en el LCR se utiliza en el diagnóstico y el tratamiento de la meningitis, los tumores cerebrales, así como las infecciones del sistema nervioso central.<sup>1</sup>

La orina se forma por ultrafiltración del plasma a través de la pared capilar glomerular. Las proteínas con una masa molecular relativa superior a 40000 daltons son retenidas casi completamente, mientras que las sustancias más pequeñas pasan con facilidad al filtrado glomerular. La mayor parte de las proteínas del LCR se origina por la difusión del plasma a través de la barrera hematoencefálica. Las concentraciones aumentan como consecuencia de un incremento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o bien debido al aumento en la síntesis local de inmunoglobulinas.

Los métodos turbidimétricos que emplean el ácido tricloroacético (TCA) o el ácido sulfosalicílico (SSA) precipitan las proteínas en la muestra según sea su tamaño, lo cual puede dar lugar a una turbidez inestable y flocular. Los reactivos de métodos colorimétricos como el azul de Coomassie y el rojo de pirogalol-molibdato reaccionan con las proteínas según la composición de sus aminoácidos, pudiendo tefir los recipientes de vidrio y plástico. Debido a sus mecanismos de reacción, la sensibilidad tanto de los métodos turbidimétricos como colorimétricos varía respecto de diversas proteínas, especialmente frente a fragmentos proteicos como las proteínas Bence Jones<sup>2</sup> y a las proteínas de pequeño tamaño como la  $\alpha_1$ -microglobulina.

El ensayo Urinary/CSF Protein de Roche Diagnostics se basa en el método descrito por Iwata y Nishikaze<sup>3</sup> y modificado posteriormente por Luxton, Patel, Keir y Thompson.<sup>4</sup> En este método, el cloruro de bencetonio reacciona con proteínas en un medio básico produciendo una turbidez más estable y uniformemente distribuida que la observada con los métodos con SSA o TCA. En el presente test, la recuperación de la  $\gamma$ -globulina respecto de la albúmina es inferior en unos 30 %<sup>5</sup> mientras que la adición de EDTA permite neutralizar las interferencias por iones de magnesio.

#### Principio del test

Método turbidimétrico.

La muestra se preincuba en una solución alcalina con EDTA, que desnaturaliza las proteínas, eliminando así las interferencias por iones de magnesio. Al agregar cloruro de bencetonio se crea una turbidez que se lee a 505 nm.

#### Reactivos - Soluciones de trabajo

|    |                                                    |
|----|----------------------------------------------------|
| R1 | Hidróxido de sodio: 677 mmol/L; EDTA-Na: 74 mmol/L |
| R2 | Cloruro de bencetonio: 32 mmol/L                   |

cobas®

#### Medidas de precaución y advertencias

Sólo para el uso diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva europea 1999/45/CE de la siguiente manera:



C Corrosivo (hidróxido de sodio en el reactivo R1)

R 34 Provoca quemaduras.

S 26 En caso de contacto con los ojos, lávense inmediata y abundantemente con agua y acúdase a un médico.

S 37/39 Úsense guantes adecuados y protección para los ojos/la cara.

S 45 En caso de accidente o malestar, acúdase inmediatamente al médico (si es posible, muéstrele la etiqueta).

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

#### Preparación de los reactivos

R1: Los reactivos están listos para el uso.

R2: Los reactivos están listos para el uso.

Empleo del juego de frascos:

Verter los contenidos del número requerido de frascos R1 a un frasco de 130 mL y los contenidos de frascos R2 a un frasco de 70 mL. Mezclar. Las etiquetas con códigos de barras para R1 y R2 están incluidas.

Nota: No mezclar frascos de diferentes lotes.

#### Conservación y estabilidad

Sin abrir, a 15-25 °C: hasta la fecha de caducidad

R1: abierto y refrigerado en el analizador, 3 semanas

R2: abierto y refrigerado en el analizador, 3 semanas

#### Obtención y preparación de las muestras

Emplear únicamente tubos o recipientes adecuados para recoger y preparar las muestras.

Sólo se han analizado y encontrado aptos los tipos de muestras aquí mencionados.

Orina: Utilizar muestras de orina espontánea o de 24 horas. No emplear conservantes. Refrigerar la muestra durante la recolección.

Líquido cefalorraquídeo: No se requieren aditivos especiales. Si la muestra de LCR está contaminada con sangre, el resultado del test de proteína no tiene validez.<sup>1</sup> Se recomienda recoger las muestras para el test de proteína en orina o LCR antes de suministrar fluoresceína o bien, como mínimo, 24 horas después.<sup>5</sup>

Nota: Para no obstruir los canales del instrumento, no determinar con el presente test aquellas muestras de orina, LCR o de control cuyas concentraciones de proteínas superen los 7000 mg/L.



03379648001V14.0

# U/CSF Protein

Proteínas totales en orina/LCR

cobas®

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

Las muestras sin centrifugar pueden producir resultados elevados.

Estabilidad:<sup>7</sup>

|        |                          |
|--------|--------------------------|
| Orina: | 1 día a 15-25 °C         |
|        | 7 días a 2-8 °C          |
|        | 1 mes a (-15)-(-25) °C   |
| LCR:   | 1 día a 15-25 °C         |
|        | 6 días a 2-8 °C          |
|        | > 1 año a (-15)-(-25) °C |

## Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

Juego adicional de etiquetas con códigos de barras con el número de código de frasco 064.

Etiquetas de código de barras para los juegos de frascos de 130 mL y 70 mL.

Al emplear el juego de frascos de 130 mL, no tiene que escanear un nuevo BTS (BTS = barcode transfer sheet). Continúe empleando las programaciones de aplicación actuales.

## Material requerido adicionalmente (no suministrado)

Consultar la sección "Información de pedido"

NaCl al 0.9 %

Equipo usual de laboratorio

## Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metodología referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

## Calibración

Trazabilidad:<sup>8</sup> El presente método ha sido estandarizado frente a un estándar primario que puede rastrearse hasta NIST (National Institute of Standards and Technology).

Analizadores Roche/Hitachi 902

S1: NaCl al 0.9 %

S2-6: C.f.a.s. PUC

Para las aplicaciones que operan en el analizador mencionado, el calibrador C.f.a.s. PUC debe ser diluido manualmente de la siguiente forma:

| Nivel | Predilución<br>Calib. + NaCl | µL de C.f.a.s.<br>Proteins<br>Urine/CSF | µL de NaCl al<br>0.9 % | Factor de<br>conversión |
|-------|------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|-------------------------|
| S2    | 1 + 39                       | 50                                      | 1950                   | 0.025                   |
| S3    | 1 + 19                       | 50                                      | 950                    | 0.050                   |
| S4    | 1 + 7                        | 50                                      | 350                    | 0.125                   |
| S5    | 1 + 3                        | 100                                     | 300                    | 0.250                   |
| S6    | sin diluir                   | 200                                     | 0                      | 1.00                    |

Multiplicar los valores del calibrador C.f.a.s. PUC específicos del lote por los factores indicados más arriba a fin de determinar las concentraciones estándar de la curva de calibración de 6 puntos. Analizador Roche/Hitachi MODULAR P

S1: NaCl al 0.9 %

S2-6: C.f.a.s. PUC

Multiplicar los valores del calibrador C.f.a.s. PUC específicos del lote por los factores indicados a continuación a fin de determinar las concentraciones estándar de la curva de calibración de 6 puntos.

S2: 0.025 S5: 0.250

S3: 0.050 S6: 1.0

S4: 0.125

Intervalo de calibraciones

Se recomienda efectuar una calibración completa:

- tras cambiar de lote de reactivos
- tras cambiar de frasco de reactivo
- después de 7 días
- si fuera necesario según los procedimientos de control de calidad

## Control de calidad

Para el control de calidad, emplear los controles indicados en la sección "Información de pedido".

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de que los valores se sitúen fuera de los límites definidos.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

## Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración del analito en cada muestra.

Factores de conversión: mg/L x 0.1 = mg/dL  
mg/L x 0.001 = g/L

Cálculo de la excreción proteica en la orina de 24 horas:

mg/L x volumen total (litros por 24 horas) = mg/día

## Limitaciones del análisis - interferencias

Criterio: Recuperación dentro de ± 10 % del valor inicial.

Ictericia: Sin interferencias significativas hasta una concentración de 615 µmol/L (36 mg/dL) de bilirrubina conjugada<sup>9</sup>

Hemólisis: La hemoglobina interfiere en el test.

Sin interferencias significativas con:

|                        |                  |                   |
|------------------------|------------------|-------------------|
| Ácido ascórbico        | Creatinina       | Glucosa           |
| Fósforo                | Urea             | Magnesio          |
| Citrato de sodio       | Cafeína          | Cefazolina sódica |
| Clorpromacina          | Calcium          | L-Dopa            |
| Sulfato de gentamicina | Oxalato de sodio | Úrico, ácido      |

El dobesilato de calcio, la levodopa y la fenazopiridina en concentraciones terapéuticas interfieren con este test. Los agentes radiopacos conteniendo yodo fijado orgánicamente (p. ej. Hexabrix) pueden provocar resultados falsamente altos.

En pacientes bajo tratamiento con sustitutos del plasma basados en gelatina pueden obtenerse valores aumentados de proteína en orina. Las muestras con concentraciones extremadamente altas y muy superiores al intervalo de medición pueden producir resultados falsos disminuidos. Altas concentraciones de ácido homogentísico en muestras de orina provocan resultados falsos.

En casos muy raros pueden obtenerse resultados falsos debidos a la gammopatía, particularmente del tipo IgM (macroglobulinemia de Waldenström).<sup>9</sup>

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, el análisis clínico así como los resultados de otros exámenes.

## ACCIÓN REQUERIDA

**Programación de lavado especial:** Los pasos de lavado especial se aplican cuando ciertas pruebas se utilizan conjuntamente de forma combinada en los analizadores Roche/Hitachi. Las combinaciones de



# U/CSF Protein

Proteínas totales en orina/LCR

cobas®

pruebas que requieren pasos de lavado adicional pueden consultarse en la versión más actual de las listas de "Lavados Adicionales" destinados a evitar la contaminación por arrastre y en el manual del operador. Usuarios estadounidenses: para instrucciones de lavado especial, consultar el documento Special Wash Programming disponible en [usdiagnostics.roche.com](http://usdiagnostics.roche.com) y el manual del operador.

**En caso de que sea necesario, implemente el lavado especial destinado a evitar la contaminación por arrastre antes de comunicar los resultados del test.**

a) medida a concentraciones de análisis de hasta 92 mg/L

## Límites e intervalos

### Intervalo de medición

40-2000 mg/L (4-200 mg/dL; 0.04-2 g/L)

Analizador Roche/Hitachi MODULAR P

Determinar las muestras con concentraciones superiores mediante la función de repetición. Con la función de repetición, las muestras se diluyen de 1:3. Los resultados de las muestras diluidas usando la función de repetición se multiplican automáticamente por el factor 3. En instrumentos sin la mencionada función, las muestras con concentraciones superiores se diluyen manualmente con NaCl al 0.9 %. Multiplicar el resultado por el factor de dilución apropiado.

### Límites inferiores de medición

#### Límite de detección inferior del test

Límite de detección: 40 mg/L (4 mg/dL; 0.04 g/L)

El límite inferior de detección equivale a la menor concentración medible de analito que puede distinguirse de cero. Se calcula como el valor situado a tres desviaciones estándar por encima del estándar más bajo (estándar 1 + 3 DE, repetibilidad, n = 21).

### Valores teóricos

Orina:<sup>10</sup>

24 h: < 140 mg/24 horas<sup>b)</sup>

espontánea: < 150 mg/L (15 mg/dL; 0.15 g/L)<sup>b)</sup>

Líquido cefalorraquídeo:

Intervalo de referencia según Tietz<sup>11</sup>: 150-450 mg/L (15-45 mg/dL; 0.15-0.45 g/L)

Intervalo de referencia según Thomas<sup>12</sup>: 200-400 mg/L (20-40 mg/dL; 0.2-0.4 g/L)

b) valores obtenidos de muestras centrifugadas

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

### Datos específicos del funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

### Precisión

La precisión se determinó empleando muestras de orina humana y controles según un protocolo interno con repetibilidad (n = 21) y precisión intermedia (1 alícuota por serie, 1 serie por día, 10 días). Se han obtenido los siguientes resultados:

| Orina        | Repetibilidad |      |     | Precisión intermedia |      |     |
|--------------|---------------|------|-----|----------------------|------|-----|
|              | Media         | DE   | CV  | Media                | DE   | CV  |
| Muestra      | mg/L          | mg/L | %   | mg/L                 | mg/L | %   |
| Orina humana | 100           | 5    | 5.2 | 120                  | 5    | 3.8 |
| Control 1    | 217           | 4    | 1.9 | 345                  | 6    | 1.7 |
| Control 2    | 673           | 7    | 1.0 | 1144                 | 13   | 1.1 |

La precisión ha sido determinada empleando muestras humanas y controles según un protocolo interno con repetibilidad (n = 20) y precisión intermedia (1 alícuota por serie, 1 serie por día, 10 días). Se han obtenido los siguientes resultados:

| LCR       | Repetibilidad |      |     | Precisión intermedia |      |     |
|-----------|---------------|------|-----|----------------------|------|-----|
|           | Media         | DE   | CV  | Media                | DE   | CV  |
| Muestra   | mg/L          | mg/L | %   | mg/L                 | mg/L | %   |
| Control 1 | 231           | 2    | 0.9 | 293                  | 3    | 1.0 |
| Control 2 | 536           | 4    | 0.7 | 902                  | 6    | 0.6 |

### Comparación de métodos

La comparación entre la determinación de las proteínas en orina/LCR utilizando el reactivo Roche Diagnostics U/CSF Protein con la aplicación ACN 078 (y) y el mismo reactivo con la aplicación ACN 769 (x) ha dado las correlaciones siguientes (mg/L):

Muestras de orina:

Passing/Bablok<sup>13</sup>

y = 0.894x - 3.87

r = 0.991

Regresión lineal

y = 0.891x - 0.797

r = 1.000

Número de muestras medidas: 86

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 41 y 1783 mg/L.

Muestras de LCR:

Passing/Bablok<sup>13</sup>

y = 0.928x + 19.1

r = 0.972

Regresión lineal

y = 0.929x + 18.1

r = 0.999

Número de muestras medidas: 27

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 40 y 935 mg/L.

### Referencias bibliográficas

- 1 Tietz NW. Fundamentals of Clinical Chemistry, 3rd ed. Pa: WB Saunders Co 1987:336.
- 2 Boege F, Bence Jones. Proteine. J Lab Med 1999;23:477-482.
- 3 Iwata J, Nishikaze O. New micro-turbidimetric method for determination of protein in cerebrospinal fluid and urine. Clin Chem 1979;25(7):1317-1319.
- 4 Luxton RW, Patel P, Keir G, et al. A micro-method for measuring total protein in cerebrospinal fluid by using benzethonium chloride in microtiter plate wells. Clin Chem 1989;35(8):1731-1734.
- 5 Hohnadel DC, Koller A. Urine protein total. In: Pesce AJ, Kaplan LA, editors. Methods in Clinical Chemistry, St. Louis: The C.W. Mosby Co., 1987:35-45.
- 6 Koumantakis G. Fluorescein Interference with Urinary Creatinine and Protein Measurements. Clin Chem 1991;37(10):1799.
- 7 Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO Publication WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 2. Jan. 2002.
- 8 Standard Reference Materials from NIST, traceable to NIST (National Institute of Standards and Technology).
- 9 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 10 Junge W, Wilke B, Halabi A, et al. Reference Intervals for Total Protein in Collected and Random Urine using the Benzethonium Chloride Method [Abstract]. Clin Chem 2006;52:157.
- 11 Tietz NW, ed. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company 1995:520.
- 12 Thomas L. Labor und Diagnose, 6. Auflage, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main 2005;930-934.
- 13 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

### Programación del analizador

**Usuarios de los analizadores Roche/Hitachi MODULAR:** Introduzca los parámetros de la aplicación mediante la ficha de códigos de barras.