

Dra. Lucía Álvarez Hernández,^{1,3} Dr. José Alfredo Yáñez González,² Dr. Julio Velásquez Corona.¹

Clinical and laboratory, correlatiom from cerebrospinal fluid procoagulant activity in bacterial meningoencephalitis

Correlación de la actividad procoagulante de líquido cefalorraquídeo con las manifestaciones clínicas y de laboratorio de la meningoencefalitis bacteriana

Fecha de aceptación: mayo 2006

Resumen

Objetivo. Correlacionar la evolución clínica y las características de laboratorio líquido cefalorraquídeo (LCR) con la actividad procoagulante (APC) en LCR en la meningoencefalitis bacteriana.

Material y métodos. Se estudiaron a 46 pacientes de entre 1 mes y 15 años de edad, en quienes se sospechó infección del sistema nervioso central. Las muestras de LCR fueron tomadas antes del diagnóstico y después del tratamiento. Posterior a la confirmación del diagnóstico etiológico se procesaron las muestras para determinar APC a través de la técnica de recalcificación.

Resultados. De los 46 pacientes estudiados, en 13 se confirmó meningoencefalitis bacteriana. En estos pacientes se compararon los signos clínicos iniciales y finales de la enfermedad, así como las características histoquímicas y los niveles de APC al inicio y al final de la enfermedad, encontrándose que no hay asociación significativa entre los signos clínicos y los niveles APC; tampoco hay asociación con las características histoquímicas del LCR.

Conclusiones. La APC es una prueba fácil de realizar, es útil en el diagnóstico de meningoencefalitis bacteriana, pero no como marcador de la evolución clínica.

Abstract

Objective. To evaluate correlation between clinical evolution and cerebrospinal fluid findings with procoagulant activity in children with bacterial meningitis.

Materials and methods. We studied 46 patients with bacterial meningitis, from 1 month to 15 years old. Samples of cerebrospinal fluid were taken before and after treatment. In all samples we determined procoagulant activity.

Results. We compared clinical signs and cerebrospinal fluid characteristics with procoagulant activity before and after treatment and we found no correlation with changes in clinical signs and cerebrospinal fluid characteristics.

Conclusions. In children with bacterial meningitis, procoagulant activity is useful as a diagnosis test but not as a clinical evolution marker.

1. Servicio de Pediatría, Hospital de Infectología, Centro Médico La Raza, IMSS.

2. Hospital General de Zona 47, Distrito Federal, IMSS.

3. Servicio de Infectología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Introducción

Los padecimientos infecciosos del sistema nervioso central (SNC) ocupan un lugar importante en la patología pediátrica, por la frecuencia con que se presentan y por las secuelas subsiguientes, que afectan a futuro y de manera directa la calidad de vida de quien la padece.

De las enfermedades del SNC, llama la atención la meningoencefalitis bacteriana, por ser frecuente en la edad pediátrica, considerada una emergencia médica debido a las conocidas complicaciones que le acompañan, tanto a corto como a largo plazo por secuelas permanentes.

Los anteriores son los principales motivos para la búsqueda constante de formas de diagnóstico en sangre o en LCR, con fines de establecer un diagnóstico etiológico temprano o para detectar complicaciones.

La meningoencefalitis bacteriana es un proceso inflamatorio agudo e infeccioso de las leptomeninges, que involucra la cortical de los vasos menígeos, causando edema celular del endotelio arterial, así como trombosis arteriales y venosas.^{1,2}

Concretamente, la necrosis del tejido cerebral, la oclusión de los vasos con trastornos circulatorios, liberación de productos metabólicos, bacterias, porciones antigénicas de las bacterias, toxinas, el edema e hipoxemia, se combinan para producir daño neurológico con encefalopatía generalizada.²

Se conoce que al ocurrir daño del SNC ocurre liberación masiva de tromboplastina cerebral como mecanismo del proceso inflamatorio.³ El fenómeno ha sido reportado por varios autores, entre ellos Keimowitz.⁴ Enseleit y colaboradores, demostraron a través de modelos experimentales que con el daño cerebral también hay liberación de fosfolípidos y alteraciones en los niveles de sodio y potasio.⁵

Los elementos descritos pueden ser detectados a través del estudio de LCR, así como los factores de coagulación con valores diferentes a los plasmáticos. Niewiarosky⁶ Brueton, más orientado en sus experimentos, determinó la presencia de fibrinógeno y sus derivados en los pacientes con meningoencefalitis y observó elevaciones más tempranas a las séricas cuando se presentaba coagulación intravascular diseminada.⁷

Debido a la presencia de factores de la coagulación y fosfolípidos en el LCR, se logró determinar lo que se denominó "actividad procoagulante". Posteriormente Stuart y Graeber fueron los primeros en establecer esta prueba de diagnóstico como indicadora de daño neurológico a nivel central durante la fase aguda de la meningoencefalitis bacteriana y la infiltración leucémica al SNC.⁸

En forma paralela, Nagda y colaboradores investigaron la actividad procoagulante del LCR en condiciones de salud y enfermedad, reportando resultados similares a los de Stuart.⁹ Más adelante se identificó una glicoproteína con peso molecular de 28 000 daltons y que es definida por él mismo como factor procoagulante de LCR, conocimiento a través del cual, posteriormente, intenta dar una explicación del mecanismo de coagulación con dicha proteína.^{10,11}

Básicamente la actividad es atribuida a la tromboplastina cerebral (tisular) que se encuentra en muchos tejidos como pulmón, cerebro, testículos y que tiene el atributo de transformar la protrombina en trombina,¹² y el factor procoagulante parece actuar sobre el factor X desencadenando los mecanismos subsiguientes.¹¹

La actividad procoagulante fue estudiada en algunas entidades clínicas, entre las que se incluían las meningoencefalitis agudas bacterianas, encontrándose aumento de dicha actividad.^{8,9}

En México Méndez y Kumate utilizaron la prueba para intentar diferenciar entre las meningoencefalitis purulentas y las asépticas, sin obtener resultados concluyentes.¹³ Torres y Velásquez, por otro lado, confirmaron que este factor se encontraba elevado en los niños con meningoencefalitis bacteriana.¹⁴

A pesar de que se ha intentado relacionar la actividad procoagulante del LCR con enzimas del LCR, los resultados no han sido positivos. Tampoco existen reportes de factor procoagulante correlacionado con la evolución clínica; por ello consideramos importante determinar la utilidad de dicha prueba en la evolución clínica de la meningoencefalitis bacteriana.

Material y métodos

Se estudió a pacientes hospitalizados en el servicio de infectología pediátrica de un hospital de tercer nivel de atención con el diagnóstico probable de meningoencefalitis bacteriana (MEB).

A todos los pacientes de entre un mes y 15 años de edad que cumplieron los criterios de inclusión y con sospecha de MEB, se les efectuó punción lumbar bajo técnica de asepsia como procedimiento para el diagnóstico de infección del SNC, en un periodo de cinco meses. La obtención de las muestras se llevó a cabo en los servicios de urgencias pediátricas, terapia intensiva e infectología pediátrica.

El citoquímico del LCR fue compatible; la coagulación y el cultivo también fueron positivos.

Se excluyó a los pacientes que no se les practicó punción lumbar de control o a quienes en sus resultados de LCR mostraron datos que indicaban punción traumática.

A todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se les tomaron los siguientes datos: sexo, edad, fecha de inicio del padecimiento, una descripción breve de éste, y fecha de ingreso al hospital.

Se tomó una alícuota de LCR de la muestra que habitualmente se toma para el estudio citoquímico. La técnica utilizada es una modificación de la técnica de tiempo de recalcificación.

Sistema testigo: se utilizó pool de plasma, que se recalcificó de la siguiente manera: se mezclaron 0.1 ml de plasma y 0.1 ml de NaCl. Se incubó durante 4 minutos a 37 °C. Se agregó 0.1 ml de CaCl₂. Se cronometró el tiempo de formación del coágulo.

Sistema problema: con el LCR se procedió de la siguiente forma: se mezclaron 0.1 ml de plasma y 0.1 ml de LCR problema. Se incubó durante 4 minutos a 37 °C. Se agregó 0.1 ml de CaCl₂. Se cronometró el tiempo de formación del coágulo.

La medición del tiempo de recalcificación se llevó a cabo por duplicado para cada muestra de LCR, tomando como valor final el promedio de ambos tiempos, expresado en segundos y se calculó un porcentaje en relación con el testigo.

Este dato se registró junto con los datos clínicos y paraclínicos del paciente en la hoja de captación de datos.

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron revisados durante la evolución clínica, codificando la sintomatología que presentaron en relación con el día de estancia hospitalaria. Se correlacionó con los datos paraclínicos de rutina del LCR. De cada LCR se tomó una alícuota y se sometió al procedimiento descrito para las muestras de LCR que se tomaron al ingreso.

Análisis estadístico: para la correlación entre la actividad procoagulante de LCR y los estudios de rutina (glucorraquia, proteinorraquia y celularidad) se utilizó *r* de Pearson. Para la correlación entre los datos clínicos y la actividad procoagulante del LCR se utilizó la *r* de

Spearman y para valorar la significancia estadística del diagnóstico de meningoencefalitis se utilizó *X*².

Se utilizó *t* de Student para muestras pareadas para la comparación del citoquímico del LCR inicial y final.

Se consideró una investigación libre de implicaciones éticas, pues las muestras de LCR fueron tomadas para el tratamiento de rutina en cada paciente.

Resultados

Durante el periodo en que realizamos el estudio, ingresaron al hospital 46 pacientes con sospecha clínica de meningoencefalitis bacteriana: 27 fueron del sexo femenino (58%) y 19 del sexo masculino (42%), con un rango de edad de un mes a 11 años. A todos, junto con el LCR para citoquímico y cultivo, se les solicitó actividad procoagulante.

Los pacientes a quienes se les confirmó el diagnóstico de meningoencefalitis bacteriana constituyen el motivo de esta publicación. El grupo se conformó por 13 pacientes: 7 mujeres (53%) y 6 hombres (47%), con rango de edad de un mes a 10 años (media de 2.5 años).

El tipo de microorganismo aislado en cada caso se muestra en la Cuadro 1.

Cuadro 1
Microorganismo aislado en el cultivo de LCR en 13
pacientes estudiados

Paciente	Microorganismo
1	<i>Streptococcus alfa hemolítico</i>
2	<i>Haemophilus influenza tipo b</i>
3	<i>Haemophilus influenza tipo b</i>
4	<i>Salmonella enteritidis</i>
5	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
6	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
7	<i>Haemophilus influenza tipo b</i>
8	<i>Haemophilus influenza tipo b</i>
9	<i>Staphylococcus aureus</i>
10	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
11	<i>Haemophilus influenza tipo b</i>
12	<i>Haemophilus influenza no tipificable</i>
13	<i>Streptococcus pneumoniae</i>

Los resultados del citoquímico del LCR inicial mostraron los siguientes datos:

proteinorraquia elevada, con media de 235.1 $\pm$ 247.8 y un rango de 14 mg a 920 mg/100 ml; glucorraquia baja, con una media de 23 $\pm$ 22.4 mg/100 ml, con rango de 0 a 62 mg. Respecto a la celularidad se obtuvo una media de 3 755 $\pm$ 5 747 células y un rango

de 0 a 17 100. El porcentaje de polimorfonucleares tuvo una media de 81.1 $\pm$ 25.0 con rango de 0.0 a 98.0. Los niveles de cloruros mostraron una media de 117.33 $\pm$ 5mEq/L con rango de 110 a 122 mEq/L. La actividad procoagulante del LCR inicial mostró una media de 117.53 $\pm$ 22.5%, con rango de entre 87 y 162% (Cuadro 2).

Cuadro 2
Resultados de citoquímico y APC en LCR al ingreso

Caso	Aspecto	Proteínas Mg/dL	Glucosa Mg/dL	Células	PMN/%	Cloruros Mg/dL	APC
1	Turbio	210	3	6 100	85	110	162
2	Turbio	110	46	367	92	120	126
3	Turbio	52	14	230	80		144
4	Agua de roca	58	30	100	80	122	119
5	Turbio	390	0	70	80	120	96
6	Turbio	117	52	4 100	90	120	145
7	Agua de roca	14	62	0	0		113
8	Turbio	165	8	17 500	98	112	128
9	Turbio	920	0	3 650	95		110
10	Turbio	74	30	1 600	80		87
11	Turbio	312	3	100	98		104.6
12	Agua de roca	160	48	770	82		98.6
13	Turbio	475	6	14 240	95		99.4
		X = 235.1	X = 23.2	X = 3755.9	X = 81.1	X = 117.3	X = 117.9
		tn-1 = 247.8	tn-1 = 22.4	tn-1 = 5447	tn-1 = 25	tn-1 = 22	

La evaluación clínica inicial de cada paciente fue registrada y en el 100% se presentaron datos meníngeos como rigidez de nuca, Kernig y Brudzinski; asimismo se tomó en consideración el número de crisis convulsivas previas al ingreso, encontrándose una moda de 2 en 24 hrs. En cuanto a las alteraciones de la conciencia, se valoraron a través de la escala de Glasgow: se identificó una moda de 9 con rango de 5 a 12 (Cuadro 3).

A estos pacientes se les registró la evolución intrahospitalaria, tomándose nuevo LCR para citoquímico y actividad procoagulante. En los días subsiguientes se reportaron los siguientes resultados:

Proteinorraquia, con una media de 113 $\pm$ 78 mg/100 ml, con rango de 36 a 245 mg/100 ml. La glucorraquia aumentó su media a 32.23 $\pm$ 16 mg/100 ml y rango de 0 a 57 mg. La celularidad disminuyó, con una media de 403 $\pm$ 604 células y rango de 30 a 2200. El porcentaje de polimorfonucleares tuvo una media de 55.8 $\pm$ 35, con rango de 10 a 95. Los cloruros con una media de 118.5 mEq/L y rango de 110 a 125 mEq/L. La actividad procoagulante mostró una disminución respecto a la inicial, con media de 95.76 $\pm$ 11.11% y rango de 75 a 115% (Cuadro 3).

Cuadro 3
Relación de manifestaciones clínicas de ingreso y APC en LCR

Paciente	Temperatura °C (*)	Signos menígeos (**)	Número de crisis* convulsivas (***)	Glasgow	APC %
1	36.5	1	0	9	162
2	38.0	3	2	8	126
3	38.0	3	1	9	144
4	37.0	2	3	10	119
5	38.5	2	3	8	96
6	39.0	3	2	9	145
7	39.0	2	2	5	113
8	38.5	2	1	6	128
9	38.0	2	0	8	110
10	38.0	2	0	9	87
11	37.0	1	0	12	100.4
12	37.0	1	0	10	98.6
13	38.0	3	0	9	99

(*)Temperatura en promedio en 24 horas.

(***) Número de crisis en 24 horas.

(**) 1= rigidez de nuca, 2 = 1 más Kernig, 3 = 2 más Brudzinski.

Cuadro 4
Resultados de citoquímico y APC en el LCR postratamiento

Número	Aspecto	Proteínas Mg/dL	Glucosa Mg/dL	Células	PMN/%	Cloruros Mg/dL	APC %
1	Agua de roca	118	26	121	40		85
2	Agua de roca	42	28	90	90	123	99
3	Xantocrómico	240	0	310	52	110	89
4	Agua de roca	58	30	30	20		89
5	Agua de roca	62	50	50	10	120	111.2
6	Agua de roca	108	18	100	85	120	115
7	Agua de roca	236	23	370	95	110	94
8	Agua de roca	62	40	123	10	123	94
9	Agua de roca	62	30	1035	84		104
10	Turbio	36	57	140	10	125	105
11	Xantocrómico	243	57	166	90		97
12	Agua de roca	148	21	510	45	120	87.8
13	Turbio	59	26	2200	95		75
		X = 113.3	X = 31.2	X = 403.4	X = 55.8	X = 118	X = 95.7
		Tn-1 = 78.6	Tn-1 = 16.19	Tn-1 = 604.6	Tn-1 = 35	Tn-1 = 11.1	

Los datos clínicos mostraron disminución en los signos meníngeos; las crisis convulsivas apenas persistieron en 4 pacientes y la calificación a través de la escala de Glasgow prácticamente no se modificó (Cuadro 4).

Por lo anterior y con base en los datos de los pacientes que ingresaron con sospecha de MEB, se valoró la utilidad de la actividad procoagulante en el diagnóstico de la mencionada patología, para lo cual se utilizó X^2 , con $p < 0.01$.

Se correlacionaron los valores de la actividad procoagulante con las proteínas, cloruros, celularidad y glucosa del LCR. Para ello se utilizó la r de Pearson,

sin embargo no se encontró ningún dato estadísticamente significativo. Entre la actividad procoagulante (APC) y las proteínas se obtuvo una r de 0.21, no significativa; entre la APC y glucosa se obtuvo una r de 0.26, no significativa; entre la APC y cloruros se obtuvo una r de 0.11, no significativa. También se analizó la APC y los días de evolución con una r de 0.37 no significativa.

Se correlacionaron síntomas y signos clínicos, encontrando los siguientes valores: entre la APC y signos meníngeos, r_s 0.37 no significativa; entre la APC y crisis convulsivas, r_s de 0.44, no significativa; entre la APC y la escala de Glasgow, r_s de 0.07 no significativa (Cuadro 5).

Cuadro 5
Relación de manifestaciones clínicas postratamiento y APC en LCR

Paciente	Temperatura °C	Signos meníngeos	Número de crisis* convulsivas	Glasgow	APC %
1	36.5	0	0	9	85
2	36.5	0	0	10	99
3	39.0	1	2	7	89
4	37.0	1	0	10	89
5	36.5	2	0	9	111.2
6	37.0	2	1	7	115
7	37.0	1	0	7	94
8	37.0	1	1	7	94
9	37.0	1	0	8	104
10	37.0	1	0	12	105
11	37.0	2	3	10	97
12	37.0	2	0	8	87
13	38.5	2	0	7	75

r de Spearman entre temperatura y APC: r_s 0.038

r de Spearman entre signos y APC: r_s 0.37

r de Spearman entre crisis convulsivas y APC: r_s 0.44

r de Spearman entre escala de Glasgow y APC: r_s 0.07

No fueron significativos estadísticamente.

La comparación entre valores iniciales y finales de LCR mostró los siguientes resultados: proteínas, t de 1.68, $p < 0.01$ (Figura 1); glucosa, t de 1.041 (NS) (Figura 2). Celularidad, t de 2.28, $p < 0.01$ (Figura 3);

polimorfonucleares, t de 2.09, $p < 0.01$ (Figura 4); cloruros, t de 0.003 (NS) (Figura 5), y APC, t de 3.12, $p < 0.01$ (Figura 6).

Figura 1
Comparación de la proteinorraquia
antes y después de tratamiento.

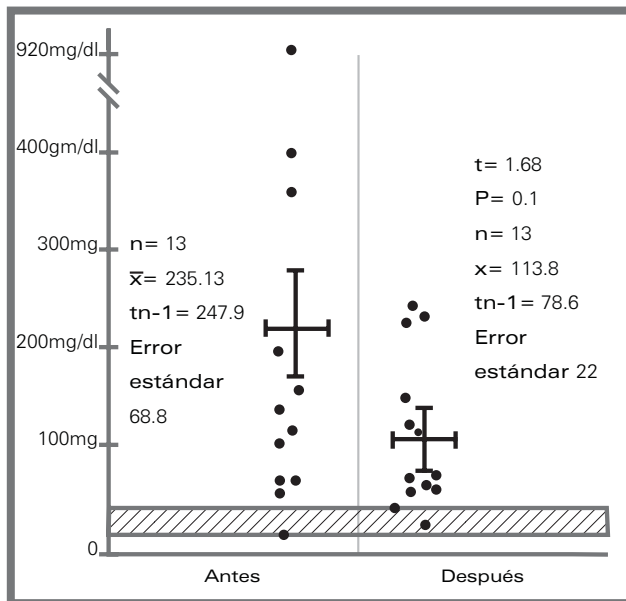


Figura 2
Comparación de la glucorraquia
antes y después de tratamiento.

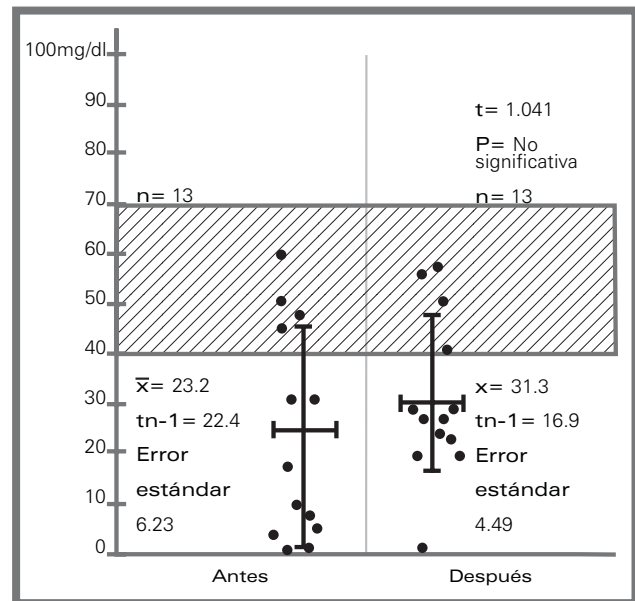


Figura 3
Comparación de la celularidad en LCR
antes y después del tratamiento.

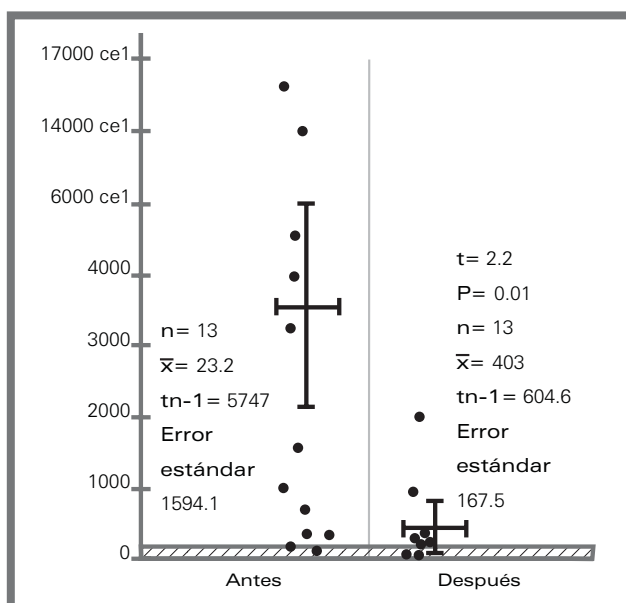


Figura 4
Comparación de la proporción de polimorfonuclea-
res en LCR antes y después del tratamiento.

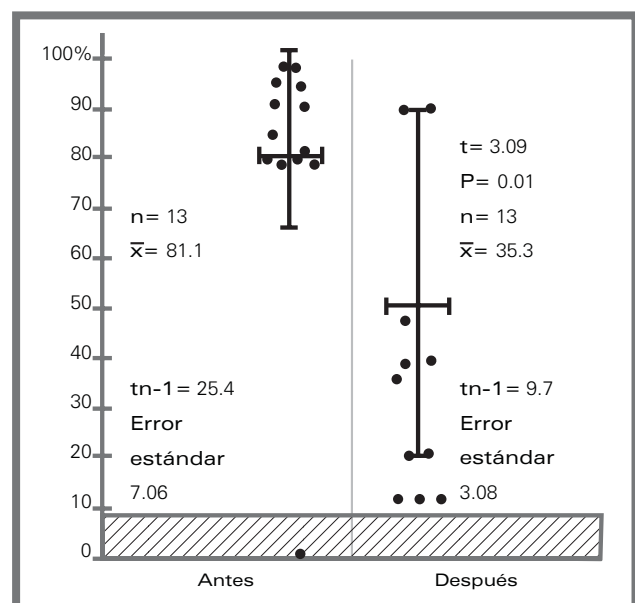


Figura 5
Comparación de la concentración de cloruros en LCR antes y después del tratamiento.

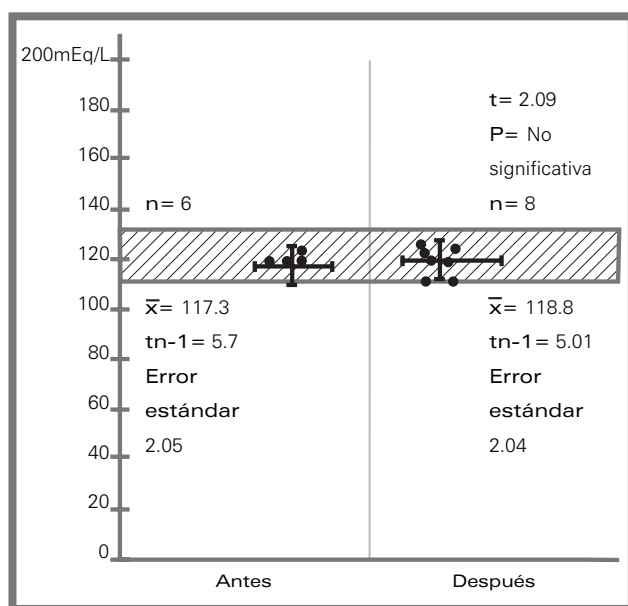
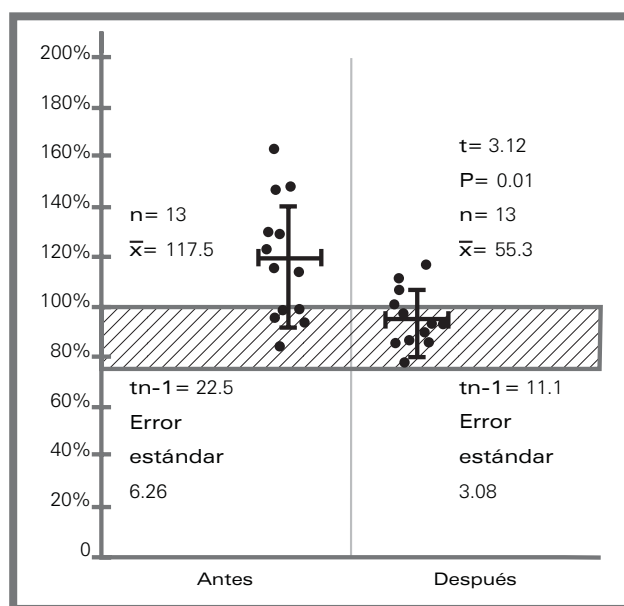


Figura 6
Comparación de la actividad procoagulante en LCR antes y después del tratamiento.



Discusión

El objetivo de este trabajo fue correlacionar la actividad procoagulante con las manifestaciones clínicas de la meningococcal bacteriana, así como las características de laboratorio, ya que se desconoce si la elevación de la actividad procoagulante está relacionada con alguno de los elementos que se encuentran en el líquido cefalorraquídeo; por esto se decidió indagar en pacientes con elevada actividad, como ya lo describieron Graeber⁸ y Torres.¹⁴

Se eligieron enfermos con meningococcal bacteriana en los que se conoce que la APC ocurre en forma característica.

Los resultados del estudio mostraron que la actividad procoagulante no tiene correlación con ninguna de las manifestaciones clínicas, demostrado por una correlación no significativa.

También se indagó mediante la r de Pearson si existía correlación con algunos de los elementos que se encuentran alterados en el citoquímico durante la enfermedad aguda; observando que la actividad procoagulante es independiente de las alteraciones histoquímicas, pues se mostraron datos no significativos en relación con las proteínas, glucosa, cloruros, celularidad y porcentaje de polimorfonucleares.

Se aplicó t de Student entre los valores, antes y después del tratamiento de los elementos del citoquímico, encontrando diferencias significativas en los valores de las proteínas, la celularidad y el porcentaje de los polimorfonucleares. No hubo diferencias en los valores de glucosa.

Encontramos que la APC tiende a normalizarse en forma paralela a otros valores del citoquímico; sin embargo, no hubo correlación con la evolución clínica en el grupo de pacientes estudiado, por lo que concluimos que el método no ofrece ventajas para el seguimiento de pacientes con meningococcal bacteriana.

Cuando se aplicó la χ^2 para dar su valor diagnóstico a la prueba, demostró que es útil para corroborar el diagnóstico, lo que le confiere un valor alto, ya que es una prueba rápida y factible para reproducirse en los laboratorios de cualquier hospital.

Conclusiones

La actividad procoagulante es una prueba fácil y rápida de realizar en cualquier centro hospitalario. Es útil para corroborar el diagnóstico de meningococcal bacteriana.

encefalitis purulenta. La actividad procoagulante es independiente de las manifestaciones clínicas y de laboratorio en la meningoencefalitis bacteriana. Por

lo anterior, no puede utilizarse como prueba para seguimiento de la meningoencefalitis purulenta.

Bibliografía

1. Bell WE. Meningitis bacteriana: conceptos generales y tratamiento, en Bell WE, McCormick WF. *Infecciones neurológicas en el niño*, Barcelona, Salvat Editores, 1979: 5-26.
2. Feigin RD, Boradman DR, Bush JK. Acute bacterial meningitis, en Dickerman JD, Lucey JF. *The critically ill child, diagnosis and medical management*. Phyladelphia WB Saunders, 1985, 3th edition: 18-44.
3. Preston EF, Malia GR, Sworn JM, Timperley RW, Blackburn KE. *Disseminated intravascular coagulation as a consequence of cerebral damage*. J Neurol Neurosurg and Psychiat 1974; 37: 241-248.
4. Keimowitz MR, Annis LB. *Disseminated intravascular coagulation associated with massive brain injury*. J Neurosurg 1973; 39: 178-180.
5. Enseleit WH, Dömer FR, Jarrot DM, Baricos MH. *Cerebral phospholipid content and Na⁺, -K⁺, -ATPase activity during ischemia and postischemia, reperfusion in the mongolian gerbil*. J Neurochemist 1984; 43: 320-326.
6. Niewiarowsky S, Hausmanova I, Wegryznowicz Z. *Blood clotting factors in cerebrospinal fluid*. J Clin Path 1962; 15: 497-500.
7. Brueton MJ, Tugwell P, Whittle C, Greenwood BM. *Fibrin degradation products in the serum and cerebrospinal fluid of patient with group A meningococcal meningitis*. J Clin Path 1974; 27: 402-404.
8. Graeber EJ, Stuart MJ. *Spinal- fluid procoagulant activity: A sensitive indicator of central nervous damage*. Lancet 1978; 5: 285-288.
9. Nagda KK. *Procoagulant activity of cerebrospinal fluid in health and disease*. Indian J Med Res 1981; 74: 107-110.
10. Nagda KK. *Isolation and purification of a procoagulant from human cerebrospinal fluid*. Indian J Biochem Biophys 1982; 19, 4: 280-282.
11. Nagda KK. *Mechanism of blood coagulation by purified cerebrospinal procoagulant*. Indian J Exp Biol 1983; 21, 9: 507-508.
12. Bennet JS. *Coagulación sanguínea y pruebas de coagulación*. Clin Med Norteam 1984; 553-569.
13. Méndez CG, Kumate J. *Valoración de la actividad procoagulante de líquido cefalorraquídeo como prueba para diagnóstico diferencial entre diversos cuadros meningoencefálicos*. Tesis de posgrado. Curso de Pediatría Médica, Hospital Infantil de México, 1981.
14. Torres D, Velásquez CJ. *Actividad procoagulante de líquido cefalorraquídeo como indicador de daño al Sistema Nervioso Central*. Tesis de posgrado. Curso Universitario de Pediatría Médica. Hospital General, Centro Médico "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social, 1985.