



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

VALORES DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN PACIENTES CON DERIVACIÓN VENTRICULAR.

Marvid Sol Duarte Moreno

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría
Bogotá, Colombia
2016

VALORES DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN PACIENTES CON DERIVACIÓN VENTRICULAR.

Marvid Sol Duarte Moreno

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Especialidad de Neuropediatría

Director (a):

Sub-especialista en Neurología infantil, Nury Isabel Mancilla Gómez

Codirector (a):

Sub-especialista en Infectología pediátrica, German Camacho Moreno

Línea de Investigación:

Neuro-infectología

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría
Bogotá, Colombia

2016

A Camilo, quien ha caminado a mi lado durante todo este proceso, y ha tenido la paciencia de compartir conmigo tanto las noches en vela así como mis momentos de tristeza y angustia.

A mi padre, quien cree en mí incondicionalmente.

Agradecimientos

Al doctor German Camacho Moreno, infectólogo pediatra, con quien se forjó esta idea e hizo parte en cada paso de su desarrollo. Al doctor Faber Peláez, neurocirujano, quien nos facilitó el acceso a los pacientes incluidos en este estudio. A la Fundación Hospital de la Misericordia que me permitió la recolección de pacientes de su institución y me brindó su apoyo económico para el desarrollo de esta investigación.

Resumen

Para el manejo de la hidrocefalia es necesario el uso de sistemas de derivación ventricular (SDV). Con este manejo se presenta una mortalidad del 5-15% principalmente relacionado con infección y disfunción del sistema.

Para la diferenciación de estas dos complicaciones se usa en la práctica clínica el citoquímico de LCR; sin embargo, no hay estudios previos sobre los valores normales en dichos parámetros en usuarios de SDV. El objetivo de este estudio es describir en un grupo usuario de SDV, sin infección, cuales son los valores normales. Se realizó un estudio observacional descriptivo de serie de casos, de pacientes pediátricos, de la Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá-Colombia. Se revisaron en total 285 registros y se incluyeron 31 muestras de 25 pacientes. Se obtuvieron los siguientes resultados del LCR: leucocitos totales: percentil 50% (P50) de 0 cél/mm³ y percentil 90%(P90) de 7 cél/mm³; neutrófilos: P50 de 0 cél/mm³, y P90 de 6,8 cél/mm³; y, linfocitos: P50 de 0 cél/mm³ y P90 de 2 cél/mm³. Para las proteínas: P50 de 13,4 mg/dL y P90 de 67,2% mg/dL. Para la glucosa: P50 de 59 mg/dL y percentil 10% de 27,4 mg/dL.

Con lo anterior se concluye que hay diferencias en los valores de normalidad del citoquímico de LCR entre pacientes sanos con aquellos usuarios de SDV, con valores más amplios de todos los parámetros, principalmente de las proteínas. Se deben continuar otros estudios para definir adecuadamente puntos de corte entre pacientes con disfunción y aquellos con infección del SDV.

Palabras clave: líquido cefalorraquídeo, endodimitis, derivación ventricular.

Abstract

For the management of hydrocephalus, the use of ventricular shunt (VS) is necessary. This management presents a mortality of 5%-15% mainly related to infection and dysfunction of the system.

For the differentiation of these two complications, the cytochemical of CSF is used in clinical practice; however, there are no previous studies on the normal values in these parameters in users of VS. The aim of this study is to describe in a group of users of VS, without infection, which are the normal values. A descriptive observational study was carried out on a series of pediatric patients from the Hospital Foundation of Mercy, Bogota-Colombia. A total of 285 records were reviewed and 31 samples from 25 patients were included. The following CSF results were obtained: total leukocytes: 50% percentile (P50) of 0 cells / mm³ and 90% percentile (P90) of 7 cells / mm³; Neutrophils: P50 of 0 cells / mm³, and P90 of 6.8 cells / mm³; And, lymphocytes: P50 of 0 cells / mm³ and P90 of 2 cells / mm³. For proteins: P50 of 13.4 mg / dL and P90 of 67.2% mg / dL. For glucose: P50 of 59 mg / dL and 10% percentile of 27.4 mg / dL.

It concludes that there are differences in the normal values of CSF cytochemistry among healthy patients with those users of VS, with broader values of all parameters, mainly proteins. Other studies should be continued to adequately define cutoff points between patients with dysfunction and those with VS infection.

Keywords: Spinal fluid, ependymitis, ventricular shunt.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras.....	XIII
Lista de tablas	XIV
Introducción	1
Capítulo 1. Marco conceptual.....	3
1.1 El Líquido Cefalorraquídeo (LCR)	3
1.2 Hidrocefalia	7
1.3 Infección Del Sistema De Derivación Ventricular / Ependimitis Ventricular	12
1.4 Infección Del Sistema De Derivación Ventricular Vs Disfunción Mecánica	18
2. Capítulo 2. Diseño metodológico	21
2.1 Planteamiento Del Problema	21
2.2 Justificación.....	21
2.3 Alcance Y Limitaciones	22
2.4 Objetivos	23
2.4.1 Objetivo General.....	23
2.4.2 Objetivos Específicos.....	23
2.5 Tipo De Investigación	24
2.6 Población Y Muestra	24
2.7 Criterios De Selección	25
2.7.1 Criterios de inclusión	25
2.7.2 Criterios de exclusión.....	25
2.8 Operacionalización De Las Variables.....	26
2.9 Procedimiento De Recolección De Datos	28
2.10 Técnica De Procedimiento	28
2.11 Sesgos.....	29
2.12 Análisis Estadísticos De Datos	30
2.13 Resultados Esperados E Impacto	30
2.14 Recursos.....	31
2.14.1 Recursos Humanos	31
2.14.2 Recursos Físicos	31
2.15 Costos.....	31
2.16 Cronograma De Actividades.....	32
3. Capítulo 3. Consideraciones éticas.....	33
4. Capítulo 4: Resultados.....	35
5. Capítulo 5: Discusión	43
6. Conclusiones y recomendaciones.....	47
a. Conclusiones	47

b. Recomendaciones.....	47
A. Anexo A: Instrumento De Recolección De Datos.....	49
B. Anexo B: Consentimiento informado.....	53
Bibliografía	57

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1-1. Circulación de LCR.	4
Figura 4-1. Flujograma de recolección de pacientes.....	37
Figura 4-2. Diagrama de cajas y bigotes de los valores de leucocitos en líquido cefalorraquídeo.	39
Figura 4-3. Diagrama de cajas y bigotes de los valores de neutrófilos en líquido cefalorraquídeo.	39
Figura 4-4. Diagrama de cajas y bigotes de los valores de linfocitos en líquido cefalorraquídeo.	40
Figura 4-5. Diagrama de cajas y bigotes de los valores de proteínas en líquido cefalorraquídeo.	40
Figura 4-6. Diagrama de cajas y bigotes de los valores de glucosa en líquido cefalorraquídeo.	40

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1-1. Valores de LCR normales desde preescolares a adultos(2)	5
Tabla 1-2. Celularidad del LCR en lactantes(2)	6
Tabla 1-3. Celularidad y proteinorraquia en menores de 2 meses(5, 6)	6
Tabla 1-4. Clasificación de la hidrocefalia(2).	8
Tabla 1-5. Microorganismos involucrados en la endodimitis ventricular.	13
Tabla 1-6. Signos y síntomas de endodimitis ventricular según etiología. (13)	15
Tabla 1-7. Predictores de infección de la derivación ventriculoperitoneal (22).	20
Tabla 4-1. Características de la población.	36
Tabla 4-2. Valores De Líquido Cefalorraquídeo En Pacientes Con Derivación Ventriculo-Peritoneal.....	42

Introducción

El tema de esta investigación son los valores normales de LCR en pacientes pediátricos con derivación ventricular sin procesos infecciosos asociados; para este fin se establece inicialmente las características y el funcionamiento del LCR, en segundo lugar se revisa la hidrocefalia como una de las patologías secundarias a la alteración de los mecanismos normales de homeostasis del LCR, seguido de su tratamiento y entre estos las complicaciones secundarias a los sistemas de derivación ventricular con énfasis en la disfunción mecánica y la infección.

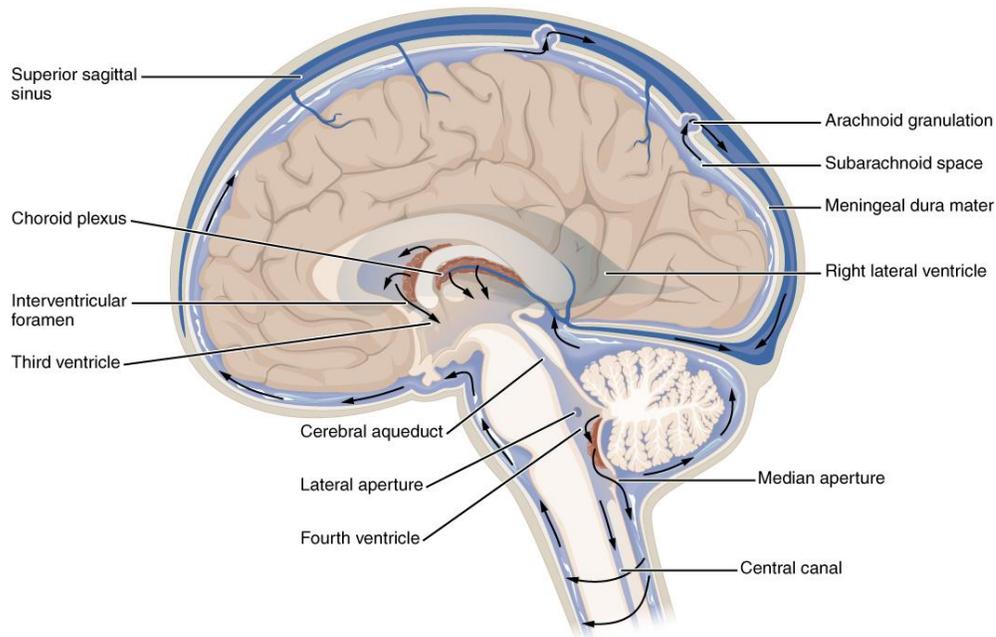
Todo lo anterior para poder entender como los valores de LCR de pacientes con derivación ventricular son diferentes a los valores en población sana, mostrando la gran falta de conocimiento que hay en esta área la cual tiene grandes implicaciones en el manejo y pronóstico de este grupo de pacientes en la práctica clínica.

Capítulo 1. Marco conceptual

1.1 El Líquido Cefalorraquídeo (LCR)

El LCR es un líquido generado a través de la filtración activa de plasma en cuya formación intervienen los plexos coroideos, el epéndimo, el acueducto de Silvio, la superficie subaracnoidea y el parénquima; siendo más alta la producción (70%) en los plexos coroideos de los ventrículos laterales, tercero y cuarto, con una tasa de 0.35 a 0.40 ml/min; el grado de producción es variable siendo tan pequeño como 25 ml/ día en un recién nacido como 500-700 ml/día en un adulto, con un volumen total que también varía de acuerdo a la edad: 40-60 ml en lactantes, 60-100 mL en preescolares, 80-120 mL en escolares y 100-160 mL en adultos.

Figura 0-1. Circulación de LCR. Tomado de OpenStax - <https://cnx.org/contents/FPtK1z mh@8.25:fEI3C8Ot@10/Preface>, CC BY 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=30147960>



El LCR cumple una trayectoria que se puede observar en la figura N 1-1 esto se debe a: un sistema de gradiente de presión entre el lugar de formación y el lugar de absorción (15 mmH₂O a 9 mmH₂O respectivamente), el movimiento de los cilios endimarios, las pulsaciones arteriales y las variaciones respiratorias. (1, 2)

El LCR cumple 4 funciones primordiales: primero se comporta como un colchón para proteger al cerebro y la médula de choques contra la cavidad ósea, adicionalmente se encarga de trasportar nutrientes y sustancias neuroactivas así como de eliminar los desechos, y por último, funciona como un sistema de

compensación en caso de cambios de presión ya sea por el sistema vascular o por aumento del componente sólido dentro de la cavidad craneal.(2-4)

Se han realizado múltiples estudios a través de la historia para determinar características normales del LCR principalmente útiles en patologías infecciosas, obteniendo los valores descritos a continuación en la tabla 1-1 tanto en niños como en adultos. Sin embargo las cifras de presión, celularidad y proteinorraquia cambian según el rango de edad estudiado, encontrando en la literatura gran variedad de intervalos normales; pese a esto, es importante anotar que los estudios antiguos han sido criticados por posibles sesgos en su metodología por lo cual se muestran aquí valores de referencia de estudios relativamente recientes (ver tabla 1-2 y 1-3).

Tabla 0-1. Valores de LCR normales desde preescolares a adultos(2)

CARACTERISTICA	VALORES NORMALES
Aspecto	Claro, cristalino, incoloro
Presión	<18 cmH ₂ O
Celularidad	< 5 leucocitos, > 75% linfocitos
Proteínas a nivel lumbar	20-45 mg/dL
Proteínas a nivel ventricular	10 – 25 mg/dL
Glucosa	>50 mg/dL o 2/3 del valor sérico
Densidad	1.006 a 1.008

Tabla 0-2. Celularidad del LCR en lactantes (2).

EDAD EN MESES	LEUCOCITOS (CÉLULAS POR MICROLITRO) [media ± 1SD]
<1.5	3.7 ± 3.4
1.5-3.0	2.9 ± 2.9
3-6	1.9 ± 2.0
6-12	2.6 ± 2.5
>12	1.9 ± 2.7

Tabla 0-3. Celularidad y proteinorraquia en menores de 2 meses(5, 6)

EDAD (días)	CELULARIDAD(células/μL)			PROTEINORRAQUIA (mg/dL)		
	Promedio (SD)	Mediana (IQR)	Percentil 95	Promedio (±SD)	Mediana (IQR)	Percentil 95*
0-14	9.2 (32.1)	3(2-6)	19	79 (±23)	78(58-93)	132
15-28				69(±20)	65 (56-85)	101
29-42	3.1 (5.0)	2(1-3)	9	58(±17)	55(49-65)	89
43-56				53(±17)	50 (41-62)	82

IQR: rango intercuartilico

*Excluyendo pacientes con antibióticos previo a punción lumbar

1.2 Hidrocefalia

La hidrocefalia es el aumento del LCR dentro la cavidad craneal, lo cual conlleva a un aumento de los espacios que lo contienen como son los ventrículos, la cisterna de la base y el espacio subaracnoideo; su prevalencia es de 0.48 a 0.81 en 1000 nacidos vivos.(7) De acuerdo a la encuesta nacional de derivación de líquido cefalorraquídeo de Estados Unidos aproximadamente 69.000 pacientes son dados de alta con el diagnóstico de hidrocefalia, de estos el 55% son de causa congénita y aproximadamente son colocadas 33.000 derivaciones cada año y una media de 16.000 derivaciones ventriculoperitoneales cada año(1, 3, 8-10)

Existen varios tipos de hidrocefalia (ver tabla 1-4.): ex vacuo o pasiva que es aquella en donde aumenta las cavidades y el LCR de manera compensatoria a una pérdida de tejido cerebral, y una activa en donde hay una alteración en el mecanismo de producción, circulación y absorción del LCR, ya sea por un aumento de la producción a nivel de los plexos coroideos, una alteración de la circulación por obstrucción a nivel del sistema ventricular o del espacio subaracnoideo o una disminución de su reabsorción a nivel de las granulaciones de Pacchioni, según estos tres puntos del sistema que pueden verse alterados se describen las posibles etiologías que pueden llevar a una hidrocefalia activa. (3)

Otra forma de clasificación fue establecida desde 1919 por el Profesor Walter Dandy a través de estudios experimentales en modelos animales y con fines terapéuticos, dividiéndolas en no comunicante y comunicante dependiendo si hay

obstrucción dentro del sistema ventricular hacia el espacio subaracnoideo o no, respectivamente.(1, 11)

Tabla 0-4. Clasificación de la hidrocefalia(2).

HIDROCEFALIA NO COMUNICANTE	HIDROCEFALIA COMUNICANTE
<p>Lesiones congénitas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Obstrucción del acueducto (estenosis) <ol style="list-style-type: none"> 1.1 Gliosis 1.2 Bifurcación 1.3 Estrechamiento verdadero 1.4 Un tabique 2. Atresia u obstrucción de los forámenes <ol style="list-style-type: none"> 2.1 del agujero de Luschka y de Magendi 2.2 Del agujero de Monro 2.3 Dandy-Walker 3. Lesiones ocupantes de espacio <ol style="list-style-type: none"> 3.1 Quistes intracraneanos benignos 3.2 Malformaciones vasculares 3.3 Tumores 	<p>Lesiones congénitas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Malformaciones de Chiari 2. Encefalocele 3. Inflamación leptomenígea 4. Ausencia congénita de granulaciones aracnoideas

<p>Lesiones adquiridas</p> <p>1. Inflamación y cicatrices</p> <p> 1.1 Estenosis del acueducto (gliosis)</p> <p> 1.2 Formación de tabicaciones</p> <p>2. Tumores</p>	<p>Lesiones adquiridas</p> <p>1. Inflamación leptomenígea</p> <p> 1.1 Infecciones</p> <p> 1.2 Hemorragia</p> <p>2. Platibasia e impresión basilar</p>
	<p>Hipersecreción de LCR (papiloma de los plexos coroideos)</p>
	<p>Obstrucción venosa</p> <p>1. Trombosis</p> <p>2. Ruptura de senos venosos</p> <p>3. Infiltración neoplásica</p>

En el tratamiento de la hidrocefalia activa se busca primero eliminar la causa de base, adicionalmente existen tratamientos no quirúrgicos con medicamentos como furosemida y acetazolamida pero su uso debe ser transitorio, en caso de persistir la hidrocefalia es necesario acudir a tratamientos quirúrgicos como los son la ventriculostomía del tercer ventrículo, la canulación del acueducto y las derivaciones extracraneales que se encarguen de sacar el volumen adecuado de LCR para tener una adecuada presión intracraneal. Las derivaciones extracraneales más usadas son la derivación ventriculoperitoneal y la derivación ventrículo atrial. La primera es la técnica más usada siempre y cuando no haya contraindicaciones como pobre absorción de líquido peritoneal, sepsis peritoneal reciente o cirugías abdominales múltiples en cuyo caso es necesario recurrir a la segunda técnica a pesar de acarrear más riesgo de complicaciones y de mayor severidad que la primera.(1)

Los sistemas de derivación ventriculoperitoneal están formados por tres partes: catéter proximal o ventricular, una válvula unidireccional y un catéter distal. La mayoría de las válvulas se regulan por mecanismos de presión dentro de los cuales existen variedad de acuerdo al umbral de presión con los cuales se abre el sistema: de baja presión (umbral de 4 cmH₂O), de presión media (6cmH₂O) y de alta presión (8-10 cmH₂O); cada uno de los cuales están indicados según las características propias del paciente, la etiología de la hidrocefalia y el grado de atrofia cerebral en el que se encuentre. Es importante tener en cuenta que las prótesis valvulares son de silicona por varias de sus características de inocuidad pero por presentar microporos favorecen la adhesividad bacteriana favoreciendo la infección persistente.(2)

Estos sistemas de derivación conllevan una respuesta biológica secundaria a la inserción de un material sintético extraño al organismo, inicialmente se produce una hemorragia y edema local en el sitio de inserción de catéter, dicho edema dura menos de 24 horas pero la barrera hematoencefálica dura de 2 a 3 semanas para recuperarse de manera completa.(2)

Entre las complicaciones de las derivaciones ventriculoperitoneales aquellas que causan disfunción del sistema se pueden agrupar en 3: causas infecciosas, mecánicas, y funcionales; las causas infecciosas se miraran con mayor detenimiento más adelante, fallas mecánicas ocupan del 8-64%, de las cuales el 50% es secundario a obstrucción y la gran mayoría localizadas en el catéter

ventricular por tejidos como el epéndimo y el plexo coroideo. Otras causas de disfunción mecánica son la fractura del catéter (15%) y la migración del catéter (7.5%). Las fallas funcionales pueden ser de dos tipos: sobredrenaje que pueden llevar a hematomas subdurales principalmente en niños mayores y adultos, síndrome de colapso ventricular y craneosinostosis; e hipofunción con persistencia de la hipertensión endocraneana(2, 3, 7, 12)

Para el pronóstico de la hidrocefalia es importante tener en cuenta la etiología y las complicaciones que presente el paciente; aún así, de los niños con una hidrocefalia no tratada el 50 % mueren a los tres años, y solo un 20-23% llegan a la vida adulta, de los cuales solo un 38% presentan una inteligencia normal. De ahí deriva la importancia de intervenir en esta patología de tal forma que siendo correctamente tratada se puede mantener una capacidad intelectual normal hasta un 60-65% de los casos, pero aun, la tasa de mortalidad en pacientes pediátricos con derivación es alta, siendo tal que a 10 años es del 5-15% y gran parte de esta es secundario a un manejo inadecuado de disfunciones valvulares, además que el 60% de los pacientes presentan déficit motores y el 25% visuales o auditivos. Adicional a esto está que el 30% de los pacientes con hidrocefalia tumoral presentan epilepsia y en un 89% es de difícil control, en pacientes con crisis previas en el 28% de los casos presentan cambio en el patrón de sus crisis; las cuales son de etiología multifactorial como irritación por el catéter, disfunción del sistema o la etiología de la hidrocefalia(1, 3, 7)

1.3 Infección Del Sistema De Derivación Ventricular / Ependimitis Ventricular

La infección del sistema de derivación ventricular con una ependimitis ventricular asociada es una de las complicaciones más frecuentes y de gran relevancia al asociarse a un mayor riesgo de mortalidad a largo plazo (>30%). Su incidencia varía entre 3 al 29 % en diferentes series -10 a 15% en promedio-. Generalmente este tipo de infección se asocia al proceso quirúrgico, sin embargo, el tiempo de latencia varía de acuerdo a la patogenicidad del germen infectante, siendo así que el 70% de las infecciones se presentan en los primeros 2 meses, 80% en los primeros 3 meses y el 90% en los primeros 6 meses después del acto quirúrgico.(13, 14)

Entre los factores de riesgo para esta complicación se encuentran pacientes menores de 6 meses y recién nacidos pretérmino, procesos infecciosos como causa de la hidrocefalia, las condiciones de la piel, la mayor carga bacteriana de la flora normal en el cuero cabelludo, la duración del procedimiento quirúrgico, el número de personas que intervienen en el procedimiento quirúrgico, la hora de la cirugía, el tamaño de la herida, la presencia de sistemas de derivación ventricular previos y la presencia de fugas posteriores a la colocación del sistema.(13)

Dentro de la agentes etiológicos es importante tener en cuenta que las bacterias del género *Staphylococcus* son responsables de aproximadamente 2/3 de los casos, siendo el *S. epidermidis* responsable del 40% y el *S. aureus* del 20%. En la tabla 1-5 se muestra la distribución de los agentes bacterianos causantes. Es importante tener en cuenta que hasta en el 18% de los casos se ha encontrado más de un organismo aislado.¹³ Adicionalmente parte de estos microorganismos son de baja patogenicidad, por lo cual, en algunos casos es difícil diferenciar la infección de contaminación de la muestra con comensales de la piel. Se ha encontrado asociación entre el tiempo de inicio de la infección y el microorganismo involucrado, siendo así que en los primeros 15 días suele asociarse a *Staphylococcus aureus* y de manera más tardía a los estafilococos coagulasa negativa.(14-16)

Tabla 0-5. Microorganismos involucrados en la endocarditis ventricular.

MICROORGANISMO	PORCENTAJE
<i>S. epidermidis</i>	40%
<i>S. aureus</i>	20%
Enterobacterias	6-25%
* <i>E. coli</i>	50%
* <i>Klebsiella sp.</i>	15-20%
* <i>Proteus sp.</i>	10-15%
<i>Streptococcus</i> (<i>S. viridans</i> , <i>S. pyogenes</i> , estreptococo del grupo C)	7-16%

Otros (<i>Corynebacterium</i> sp., <i>Propionobacterium</i> sp., <i>Haemophilus</i> sp., <i>Listeria</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Clostridium</i> y <i>Yersinia</i> , entre otros)	--
---	----

Existen 4 mecanismos patogénicos que explican la infección de los sistemas de derivación ventricular: la contaminación durante el procedimiento quirúrgico es el mecanismo más usual, donde la mayoría de gérmenes proviene de agentes presentes en la flora bacteriana del paciente y del personal de salud involucrado en el proceso; la infección retrograda a través de microorganismos provenientes del intestino o de lesiones a lo largo del catéter; por infecciones de la herida quirúrgica y por diseminación hematológica. (13, 14)

El cuadro clínico de la endodermatitis ventricular es muy variable (ver tabla 1-6), solo el 50% presentan signos de infección en el SNC, el 26%-90% de los casos cursa con disfunción del sistema de derivación, fiebre 77%, 30% cursa con celulitis en el trayecto del catéter y 10% con peritonitis; según el estudio de Walters et al, citado por Vanaclocha et al.(17) la mitad de los casos de mal funcionamiento del sistema de derivación son secundarios a infección. (13, 17, 18)

Tabla 0-6. Signos y síntomas de ependimitis ventricular según etiología. (13)

SIGNOS Y SINTOMAS	GRAM POSITIVOS (%)	GRAM NEGATIVOS (%)
Temperatura > 38°C	14-95%	65%
Alteración del estado de conciencia	35-85%	65%
Irritabilidad	25-80%	50%
Nausea/vómito	30-60%	30%
Dolor abdominal	4-15%	15%
Cefalea	10-20%	15%
Irritación meníngea	15-25%	25%

Se describen tres formas de presentación clínica: 1. Infección aguda: se manifiesta por signos de aumento de la presión intracraneana y/o fiebre, sugiriendo mal función valvular 2. Presentación clínica solapada que puede aparecer hasta 6 años después del proceso quirúrgico, que se manifiesta por fiebre que cede fácilmente con el manejo antibiótico pero reaparece meses después. 3. La infección es asintomática, solo se detecta cuando se cultivan todas las partes del sistema disfuncional.(17)

El diagnóstico de esta entidad es difícil, lo que clásicamente se ha considerado como gold estándar para el diagnóstico es el cultivo del LCR que comúnmente se puede obtener de la válvula del reservorio del sistema por punción percutánea de esta o por punción ventricular; sin embargo, en el estudio

de Vanaclocha(17) et al. refieren que no es suficiente con el cultivo de LCR para descartar la infección sino que es necesario cultivar el dispositivo de derivación que se retira principalmente en casos de disfunción de la derivación ya que en su estudio solo 3 de sus 12 pacientes tenían un cultivo de LCR positivo. Adicionalmente es necesario recalcar la importancia de incubar las muestras de LCR por 10 días por la posible presencia de microorganismos de lento crecimiento (16, 17, 19). Otros autores han estudiado la evolución del cuadro clínico de los pacientes a largo plazo cuando han tenido cultivos de LCR positivos sin sintomatología asociada y encontraron que no se correlacionaban con el desarrollo de infección clínica, otros autores sugieren en estos casos repetir el cultivo de LCR para determinar si se trataba de contaminación o de infección.(19)

Hallazgos habituales en el citoquímico de LCR son presencia de pleocitosis con > 50 células/mm³, con predominio de polimorfonucleares, hipoglucorraquia e hiperproteinorraquia, pero puede presentarse el caso de haber alteración de estos patrones sin infección o infección en presencia de patrones normales, como en el estudio de Gomez López(20) et al. donde el 33% de infecciones del sistema de derivación presentaban un LCR de características bioquímicas normales; lo cual lleva a la necesidad de esperar el cultivo para tener la confirmación diagnóstica. Por estas dificultades ya mencionadas es difícil estandarizar los criterios diagnósticos utilizados en diferentes estudios ya que en algunos requieren la presencia de aislamiento en sangre o LCR del microorganismo, en otras solo con alteración del LCR es seleccionado en el grupo de pacientes infectados y adicionalmente los rangos de niveles de proteínas y de pleocitosis varían entre los estudios, demostrando la falta de claridad sobre los cambios no infecciosos e

infecciosos de los sistemas de derivación ventricular. Se están investigando otros métodos diagnósticos a partir de las citoquinas como la IL-1b, pero aún no se ha llevado a la práctica clínica. Las imágenes diagnosticas son útiles y necesarias para ver cambios secundarios a la inflamación y el edema y la formación de tabicaciones y detritus en el interior(13, 15, 20). Es importante tener en cuenta que el uso previo de tratamientos antibióticos o la adquisición o inoculación de escasa cantidad de muestra puede ser responsable de falsos negativos de los cultivos, adicionalmente solo se tiene éxito en la identificación del germen en el 50% de los casos y solo el 20% de los hemocultivos son positivos. El parámetro de infección sistémica aún no tiene clara utilidad, se ha encontrado casos de infección del sistema de derivación con valores de PCR negativos.(14)

EL tratamiento de este tipo de infecciones aún está sujeta a discusión, actualmente se utilizan principalmente la estrategia de tratamiento sistémico, a la cual es necesario adicionar el retiro del sistema de derivación, ya que se ha observado que la utilización de tratamiento sistémico con o sin tratamiento intraventricular y retiro del catéter se asocia a una tasas del curación del más del 85%, mientras que cuando se retira pero se inserta inmediatamente otro disminuye la tasa de curación un 15% y si no se retira el sistema solo se logra una tasa de curación del 20-40%, también se ha usado en casos excepcionales de microorganismos multiresistentes tratamiento mixto: intratecal + sistémico con resultados satisfactorios(13).

El tratamiento antibiótico de elección es variable de acuerdo a los gérmenes intrahospitalarios existentes, en general se utilizan de manera sistémica un glicopéptido con ceftazidima, cefepima o meropenem; es importante que se reinstale el sistema de derivación interno de 10 a 14 días posterior a la obtención de cultivos negativos(13, 18). Resolución completa del cuadro se puede considerar con un cultivo de LCR negativa después de 72 horas sin tratamiento antibiótico y en ausencia de signos clínicos de infección.(14)

1.4 Infección Del Sistema De Derivación Ventricular Vs Disfunción Mecánica

Como ya se ha nombrado anteriormente una de las manifestaciones principales de las infecciones del sistema de derivación es la disfunción de este, asociado a lo cual puede haber formas de presentación sin otros síntomas o con presentaciones solapadas lo cual ha llevado a investigar qué valores de LCR son significativos en este grupo poblacional para inclinar la balanza hacia un lado u otro, teniendo en cuenta como ya se ha dicho antes que pueden haber cambio en los valores del LCR que no son necesariamente secundarios a un proceso infeccioso; es así que en un estudio realizado por Lan CC et al. Se encontró que la fiebre y las crisis ocurren de manera más significativa en pacientes con infección que en el grupo con mal funcionamiento del sistema y el grupo control ($p < 0.05$), mayores niveles en la PCR ($p < 0.05$), un conteo de glóbulos blancos en LCR mayor de $100/\text{mm}^3$ [especificidad (E): 96% y valor predictivo positivo (VPP):

0.55] y neutrófilos mayor al 10% [sensibilidad (S): 90% y valor predictivo negativo (VPN): 0.99], asociado a hipoglucorraquia e hiperproteinorraquia. ($p < 0.05$). (21) La asociación de fiebre con neutrófilos $> 10\%$ tiene una S: 64%, E: 99%, VPP: 93% y VPN: 95% para infección del sistema de derivación, elevando la probabilidad pretest del 12% al 92% de probabilidad posttest (ver tabla 1-7). Otros estudios identificaron que un valor de eosinófilos mayor al 5% es sugestivo de infección con un VPP de 96% para patología del sistema de derivación, pero esto también puede estar presente en casos de alergia al látex, intolerancia al material del catéter de derivación, gentamicina intraventricular y óxido de etileno utilizado para esterilizar los materiales de la derivación (14, 22). Sin embargo, como ya se ha explicado antes se usan valores diferentes en cada uno de los estudios y en las diferentes metodologías de investigación, por ejemplo Prusseit (14) et al. Considera una pleocitosis significativa con valores superiores a 15 células/ μL y en neonatos de 32 células/ μL , mientras que Wang, K. et al (23). Usa un valor superior a 25 células/ μL con predominio de polimorfonucleares sin hablar de un punto de corte exacto, con un lactato de LCR > 3.5 mmol/L, hipoglucorraquia (relación glucosa LCR/ glucosa sérica < 0.4 , o valor de glucosa aislada en LCR < 2.5 mmol/L, todo esto debe estar sumado a tener un cultivo de LCR o de punta de catéter en un paciente clínica infecciosa o signos de mal funcionamiento u obstrucción de la derivación, en general se considera que el cultivo de LCR es positivo en 70-85% de pacientes que no han recibido tratamiento antibiótico previo, y cerca al 100% de especificidad si se descartan bacterias contaminantes de la piel. (24) Von der Brelie, C. et al (25) utiliza cifra de pleocitosis $>$ de 5 células/ μL . Adicionalmente, en los primeros 14 días postquirúrgicos la pleocitosis secundaria al trauma quirúrgico no puede ser diferenciada a la de una

infección(14, 25). Es claro que los pacientes con hidrocefalia hipertensiva pueden presentar leucocitosis y aumento de las proteinorraquia no asociada a infección; empero, no hay estudios sobre cuál sería el rango promedio del aumento de la proteinorraquia en estos pacientes y la mayoría de metodologías consideran los valores de LCR de pacientes normales ($\leq 45\text{mg/dL}$), adicionalmente pacientes con disfunción sin infección pueden cursar con hipogluorraquia por lo cual se ha considera un parámetro de poca utilidad en la clínica(16).

Tabla 0-7. Predictores de infección de la derivación ventriculoperitoneal (22).

Variable	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	P pretest	LR	P postest
Leucocitos >100/mm ³ en LCR	55	91	46	93	12	5.8	41
Neutrófilos >10% en LCR	82	85	97	97	12	5.5	41
Leucocitos >100/mm ³ en LCR y neutrófilos >10% en LCR	55	97		93	12	20	96
Historia de fiebre	75	87		96	12	5.8	41
Historia de fiebre y neutrófilos >10% en LCR	64	99		95	12	91	92

S: sensibilidad E: especificidad VPP: valor predictivo positivo VPN: valor predictivo negativo P: probabilidad LR: likelihood ratio

2. Capítulo 2. Diseño metodológico

2.1 Planteamiento Del Problema

¿Cuáles son los valores de líquido cefalorraquídeo en pacientes con hidrocefalia con derivación ventriculoperitoneal que no cursan con procesos infecciosos en pacientes entre 2 meses y 18 años atendidos en la Fundación Hospital de La Misericordia -HOMI- (Bogotá, Colombia) entre el periodo de 2008-2016?

2.2 Justificación

En la literatura médica actual se encuentran los valores de normalidad de líquido cefalorraquídeo según el grupo etario y a partir de estos se evalúa posibles implicaciones patológicas principalmente de carácter infecciosos del LCR de los pacientes; sin embargo, al revisar estudios previos sobre la aplicación de estos mismos parámetros en los pacientes con hidrocefalia con derivación ventriculoperitoneal no hay claridad sobre qué valores son claramente por patología infecciosa y que valores podrían ser secundarios a la patología de base o a causas no infecciosas como disfunción del sistema de derivación; esto conlleva a que en ciertas situaciones se asuma como presuntamente infectado un paciente con derivación ventriculoperitoneal por un LCR “patológico” comparado con valores

normales de otra población (pacientes sin derivación ventriculoperitoneal) que conduce a un grupo de medidas terapéuticas que podrían no ser necesarias asumiendo más riesgos para el pacientes, prolongación de estancias hospitalarias y mayores costos para el sistema de salud. Desde este punto de vista se hace necesario establecer cuáles son los valores que podrían considerarse secundarios a patologías no infecciosa dentro de este grupo poblacional.

2.3 Alcance Y Limitaciones

Con este estudio se pretende describir un rango de valores en el que se encuentre el análisis del citoquímico de LCR en pacientes que estén usando un sistema de derivación ventriculoperitoneal, sin patología infecciosa intercurrente, para en el futuro tener mayor claridad sobre cuales rangos son claramente sugestivos de patología infecciosa y cuáles no, dando a lugar a estudio posteriores que comparen estos valores en pacientes con y sin infección intercurrente.

Este estudio tiene como principal limitación la no posibilidad de realizarse con un muestreo probabilístico ya que el número de pacientes es reducido, lo cual interfiere con la facilidad de interpolar las conclusiones al resto de la población, sin embargo, dado la importancia de la información que deseamos obtener y sus grandes implicaciones en el manejo de pacientes consideramos que se justifica la realización de este en estas condiciones.

2.4 Objetivos

2.4.1 Objetivo General

Describir las características bioquímicas del líquido cefalorraquídeo de pacientes con hidrocefalia en manejo con derivación ventriculoperitoneal sin patología infecciosa entre 2 meses y 18 años en Bogotá (Colombia) entre el periodo de 2008-2016.

2.4.2 Objetivos Específicos

1. Recolectar valores de líquido cefalorraquídeo en pacientes con hidrocefalia en manejo con derivación ventriculoperitoneal a quienes se les descarte patología infecciosa intercurrente.
2. Describir los valores encontrados supeditados a los respectivos análisis estadísticos.
3. Mostrar las diferencias y similitudes entre los valores encontrados y los valores de normalidad aceptados por literatura médica universal de líquido cefalorraquídeo.

2.5 Tipo De Investigación

Este estudio corresponde a un estudio de tipo observacional descriptivo de serie de casos de temporalidad ambispectivo; ya que se recolectará información de las características de las variables operacionales descritas en los procedimientos de cambio de sistema de derivación ventricular escogidos según los criterios de selección durante un periodo que corresponde del 2008-2016.

2.6 Población Y Muestra

En esta investigación la población está representada por todos los pacientes pediátricos con uso previo de derivación ventriculoperitoneal que requieran cambio del sistema o drenaje de líquido cefalorraquídeo por causas no infecciosas, en la Fundación Hospital de la Misericordia, durante el periodo del 2008 – 2016.

La muestra se seleccionará de manera no probabilísticas según muestreo por conveniencia ya que esta se obtendrá de los pacientes que asistan al Hospital de la Misericordia, tanto de manera directa o por remisión de otro nivel de atención y quienes cumplan los criterios de selección, se obtendrá el consentimiento informado del tutor/menor de aquellos pacientes seleccionados prospectivamente. Dado la dificultad en la recolección de este tipo de pacientes y la baja cantidad que cumplen los criterios de inclusión no es posible la realización de un muestreo probabilístico.

2.7 Criterios De Selección

2.7.1 Criterios de inclusión

- Pacientes entre 6 meses y 18 años
- Muestra de LCR tomada entre 2008 y 2016
- Previo uso al ingreso de sistema de derivación ventricular: ventriculoperitoneal o ventriculoatrial

2.7.2 Criterios de exclusión

- Procesos febriles como motivo de consulta o previo al cambio del sistema de derivación
- Sospecha de peritonitis
- Patología tumoral concomitante
- Cultivo de LCR y/o hemocultivo y/o cultivo del sistema de derivación ventricular positivo
- Uso de antibióticos en las 2 semanas previas al cambio de sistema
- Neurocirugía previa en los últimos 14 días

- Necesidad de uso de antibióticos por sospecha de neuroinfección durante hospitalización en la cual se realiza cambio del sistema de derivación
- Reingreso por infección del sistema de derivación ventriculoperitoneal o ventriculoatrial en los siguientes 3 meses posterior a la toma de la muestra de LCR.

2.8 Operacionalización De Las Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	CATEGORIAS	INDICADORES	NIVEL DE MEDICIÓN
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Biológica	Cuantitativa	Meses	Razón
SEXO	Condición fenotípica que distingue femenino y masculino	Fenotípica	Cualitativa: Femenino (1) Masculino (2)	Caracteres sexuales secundarios	Nominal
PROTEINORRAQUIA	Niveles de proteínas en el estudio del LCR	Paraclínica	Cuantitativa	Niveles de proteínas en mg/dL.	Razón
LECUCOCITOS EN LCR	Número de leucocitos en el citoquímico de LCR	Paraclínica	Cuantitativa	Número de leucocitos en el citoquímico de LCR en células / μ L	Razón
HEMATIES FRESCOS	Número de hematíes frescos en el citoquímico de LCR	Paraclínica	Cuantitativa	Número de hematíes frescos en de LCR en células / μ L	Razón
HEMATIES CRENADOS	Número de hematíes crenados en el citoquímico de LCR	Paraclínica	Cuantitativa	Número de hematíes crenados en e citoquímico de LCR en células / μ L	Razón
NEUTRÓFILOS EN	Descripción de la	Paraclínica	Cuantitativa	Número de	Razón

LCR	presencia de células tipo neutrófilos en el citoquímico del LCR			neutrófilos en el citoquímico de LCR en células / μ L	
LINFOCITOS EN LCR	Descripción de la presencia de células tipo linfocitos en el citoquímico del LCR	Paraclínica	Cuantitativa	Número de linfocitos en el citoquímico de LCR en células / μ L	Razón
EOSINOFILOS EN LCR	Descripción de la presencia de células tipo eosinófilos en el citoquímico del LCR	Paraclínica	Cuantitativa	Número de eosinófilos en el citoquímico de LCR en células / μ L	Razón
GLUCOSA EN LCR	Niveles de glucosa en LCR	Paraclínica	Cuantitativa	Niveles de glucosa en LCR en mg/dL	Razón
GLUCOSA SERICA	Niveles de glucosa en suero	Paraclínica	Cuantitativa	Niveles de glucosa en suero en mg/dL	Razón
RELACION GLUCOSA LCR/SERICA	Relación de los niveles de glucosa en LCR/niveles de glucosa en suero	Paraclínica	Cuantitativa	Niveles de glucosa en LCR en mg/dL sobre niveles de glucosa en suero en mg/dL	Razón
LACTATO EN LCR	Niveles de lactato en LCR	Paraclínica	Cuantitativa	Niveles de lactato en LCR en mg/dL	Razón
ETIOLOGIA DE LA HIDROCEFALIA	Entidad nosológica causante de la hidrocefalia	Clínica	Obstruktiva o no comunicante (1) No obstruktiva o comunicante (2)	Etiología de la hidrocefalia	Nominal
TIEMPO PREVIO DE PERMANENCIA DE LA DERIVACION VENTRICULAR	Tiempo con el que el paciente previamente había durado con el sistema de derivación ventricular	Cronológica	Cuantitativa	Meses	Razón.

2.9 Procedimiento De Recolección De Datos

Para realizar a cabo la investigación se solicitó la autorización por parte de la Fundación Hospital de la Misericordia y su comité de ética. Para la recolección de datos prospectivos se hizo una búsqueda activa de los pacientes que ingresaron para cambio del sistema de derivación ventriculoperitoneal por causas no infecciosas según los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo el consentimiento informado por parte del familiar o acudiente y del paciente si este era mayor de 14 años, se recolectó los datos de toda la información necesaria para cubrir los objetivos de la investigación. Con respecto a la recolección de datos retrospectivos se realizó la búsqueda en el sistema de Historias clínicas y procedimientos sobre la programación de pacientes para cambio de sistema de derivación y términos a fines y que cumplía los criterios de inclusión y exclusión. Los datos fueron recogidos en un instrumento de recolección de datos diseñados para tal fin, los cuales posteriormente se tabularon y analizaron y por último se dieron los resultados y conclusiones respectivas.

2.10 Técnica De Procedimiento

1. Se buscaron en el Sistema de Historias Clínicas y en las solicitudes de procedimientos aquellos relacionados con cambios de sistema de derivación.
2. Se evaluaron que se cumplieran los criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

3. Se recogieron en el formato de recolección de datos la información necesaria para el estudio.
4. Se verificaron a través de la historia clínica o de entrevista telefónica la no existencia de complicaciones infecciosas en sistema nervioso central 3 meses posterior a la toma de la muestra.
5. Se digitalizó la información recolectada en la base de datos creada para los objetivos de este estudio.
6. Se analizaron los datos obtenidos y se extrajeron los resultados y conclusiones.

2.11 Sesgos

Sesgo de selección: dado que la mayor parte de los datos incluidos se obtuvieron mediante revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes a los que en un cambio de derivación ventricular se les hubiera tomado muestra de LCR, y dado que en muchos casos solo se toma este estudio cuando hay dudas entre disfunción vs infección, podría existir el riesgo de incluir entre pacientes normales aquellos con infección; este sesgo se controló verificando a través de los diferentes criterios de inclusión, exclusión y eliminación que el paciente no estuviese infectado ni muestra signos de infección del sistema en los tres meses posteriores a la toma de la muestra de líquido cefalorraquídeo.

Sesgo de calidad de información: Este sesgo se controló mediante un formulario de información y una base de datos creados para los objetivos específicos de este estudio, y con una segunda revisión posterior de la veracidad de los datos incluidos en la base de datos.

2.12 Análisis Estadísticos De Datos

Se evaluó el tipo de distribución de los valores de LCR, y de acuerdo a esto se utilizó análisis con medidas descriptivas como frecuencias y porcentajes – para las variables cualitativas-; y dado que las variables cuantitativas no siguieron una distribución normal se usaron medianas y rangos intercuartílicos para su descripción.

2.13 Resultados Esperados E Impacto

Se espera obtener los parámetros normales esperables de LCR en niños con derivación ventriculoperitoneal, para de esta forma tener más claridad sobre la diferenciación de casos de disfunción del sistema de causa infecciosa versus causas no infecciosas. El impacto esperado de estos datos es aumentar la seguridad del grupo tratante, incluyendo: pediatría, neuropediatría y neurocirugía; sobre aquellos casos en que se amerita poner de forma temprana antibioticoterapia por infección del sistema sin estar sobre tratando pacientes ni exponiendo pacientes a posibles efectos adversos innecesarios disminuyendo los costos del sistema de salud por disminución de gastos y estancias hospitalarias.

2.14 Recursos

2.14.1 Recursos Humanos

Para la realización del estudio se requiere el siguiente componente humano:

1. Estudiante investigador
2. Epidemiólogo

2.14.2 Recursos Físicos

Para la realización del estudio se requiere el siguiente componente físico:

1. Computador
2. Papelería (hojas y esferos)
3. Acceso al Sistema Digital de Historias Clínicas

2.15 Costos

INSUMO O PROCEDIMIENTO	VALOR TOTAL (COP)
Papelería	100.000
Investigador	250.000
Epidemiólogo	500.000
Publicación en revista	100.000
TOTAL	950.000

2.16 Cronograma De Actividades

ACTIVIDADES	MESES DE EJECUCION FI: 02/2015 – FF 11/2016 (TOTAL: 21 MESES)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1. Recolección de muestra (HOMI)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
2. Procesamiento de datos		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
3. Análisis de datos																		■	■		
4. Evaluación de resultados																			■		
5. Producción de material escrito																			■	■	■
6. Presentación de resultados y material escrito.																			■	■	■

3. Capítulo 3. Consideraciones éticas

Los objetivos del estudio y el procedimiento desarrollado en el Hospital de la Misericordia involucró tanto recolección de datos retrospectivo como prospectivo; en los pacientes prospectivos se tomó muestras de pacientes que requieran cambio del sistema de derivación por causas no infecciosas, lo cual no implica mayores riesgos por la toma de las muestras de los asumidos por la intervención quirúrgica de carácter terapéutico, además que garantiza una adecuada evaluación de una posible patología infecciosa asociada. El estudio no conllevará en ningún momento en un detrimento adicional en el manejo del paciente ni un aumento de los riesgos a los que estuviese expuesto. Según la Resolución N° 008430 de 1993 (4 de octubre de 1993) en su artículo 11 el estudio corresponde a una investigación con riesgo mínimo. Este estudio contó con la aprobación previa por parte del comité de ética de la institución (Acta CE-09-13).

4. Capítulo 4: Resultados

Se revisaron un total de 285 registros, de los cuales después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión se redujeron a 32 registros de pacientes con derivación ventriculoperitoneal y a quienes se les tomo muestra de LCR (Figura 4-1), 3 de ellos recolectados de forma prospectiva y los restantes de forma retrospectiva. De los registros recolectados una de estas muestras se eliminó posteriormente ya que fue obtenido a través de punción lumbar, mientras que las restantes 31 se tomaron del sistema ventricular: 3 de ellas por punción transfontanelar y el restante (90%) en salas de cirugía durante el recambio del sistema de derivación, correspondientes a un total de 25 pacientes.

Las muestras provinieron de 26 pacientes, 6 mujeres y 19 hombres. En un rango de edad entre 6 meses y 17 años, con un promedio de 7 años, en el momento de la recolección de la muestra. 96% de los pacientes procedían de Bogotá o pueblos en Cundinamarca. Solo uno de ellos provenía de la Costa Atlántica.

El rango de tiempo de uso de la derivación fue de 3 meses a 8, 7 años, con un promedio de uso de 90 meses. 54 % de las muestras fueron tomadas en pacientes con etiologías obstructivas y 46% restantes en paciente con etiologías no obstructivas.

Los pacientes incluidos tuvieron entre 0 a 8 recambios de sistema previo a la toma de líquido para el estudio, el 81% de los pacientes habían requerido 3 o menos recambios a lo largo de su vida hasta el ingreso al estudio.

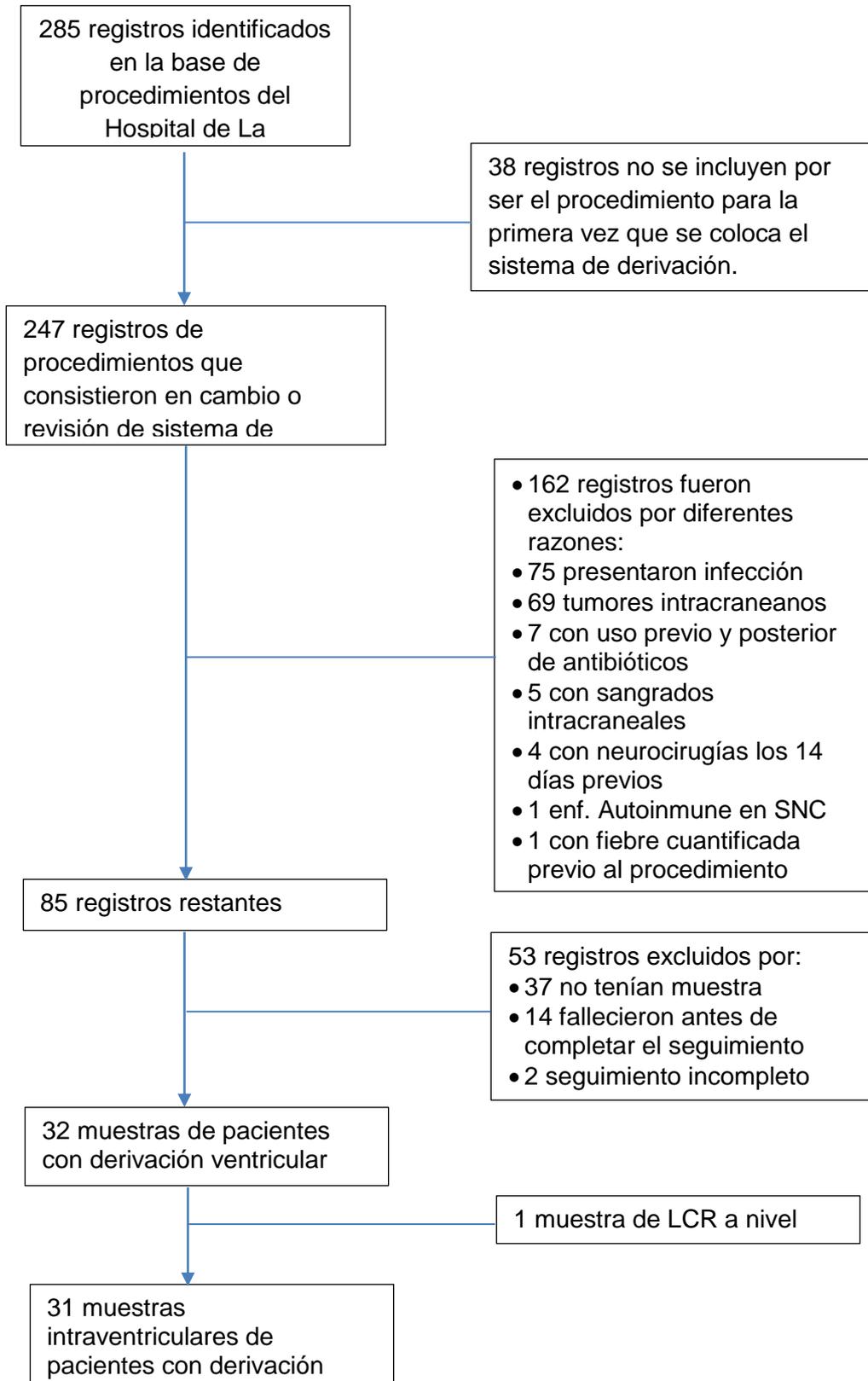
El 69 % de las muestras no habían tenido procesos infecciosos previos, de los restantes el 83% de ellos habían presentado su último episodio de infección de sistema hacía más de 1 año (total 4/5 muestras).

En la tabla 4-1 se describen en forma resumida las características de la población del presente estudio.

Tabla 0-1. Características de la población.

Características de la población		
Característica		
Sexo	Mujeres	6/25 (24%)
	Hombres	19/25 (76%)
Edad	Mediana	8,2 años
	Rango	0,5 - 17,6 años
Procedencia	Bogotá y alrededores	96%
	Costa Atlántica	4%
Etiología hidrocefalia	Obstructiva	54%
	No obstructiva	46%
Tiempo de uso de la derivación	Mediana	95 meses
	Rango	3 meses - 8,7 años
Número de recambios previos	Rango	0-8 recambios
	3 o menos recambios	81%
	4-8 recambios	19%
Infecciones previas	No	69%
	Si	31%
Tiempo de infección	> 1 año	83%
	< 1 año	17%

Figura 0-1. Flujo de recolección de pacientes.



Los síntomas que llevaron a consultar a los pacientes fueron: cefalea (55%), vómito (68%), convulsiones (13%) y dolor abdominal (22%).

Con respecto a los estudios séricos se identificó la presencia de leucocitosis en sangre periférica en 4/25 registros (16%), y se evidenció elevación de la proteína c reactiva en 5/14 registros (36%).

Entre las características registradas en el líquido cefalorraquídeo del total de muestras 3 fueron consideradas como traumáticas, por lo que se usaron para los análisis los valores corregidos de proteínas, y solo en 1 de estos casos fue necesario realizar corrección de glóbulos blancos de LCR.

Los datos de todos los valores del LCR presentaban una distribución no normal, con respecto a los valores de leucocitos totales, la mediana corresponde a 0 cél/mm³, con un percentil 90% de 7 cél/mm³ (Figura 4-2); mientras para los neutrófilos la mediana es de 0 cél/mm³, con un percentil 90% de 6,8 cél/mm³ (Figura 4-3); y, por último, para los linfocitos estos valores corresponden a 0 cél/mm³ y 2 cél/mm³ respectivamente (Figura 4-4).

En relación a las proteínas la mediana es de 13,4 mg/dL y un percentil 90% de 67,2% mg/dL. (Figura 4-5)

Para la glucosa la mediana corresponde a 59 mg/dL y el percentil 10% de 27,4 mg/dL (Figura 4-6). En la tabla 4-2 se describen los datos estadísticos completos de los valores de LCR.

Figura 0-2. Diagrama de cajas y bigotes de los valores de leucocitos en líquido cefalorraquídeo.

La línea del medio de la caja denota el valor de la mediana. Los límites de la caja representan los valores del rango intercuartílico (percentil 25º y 75º). Los bigotes se extienden 1,5 veces los valores del rango intercuartílico. Las estrellas denotan los valores extremos.

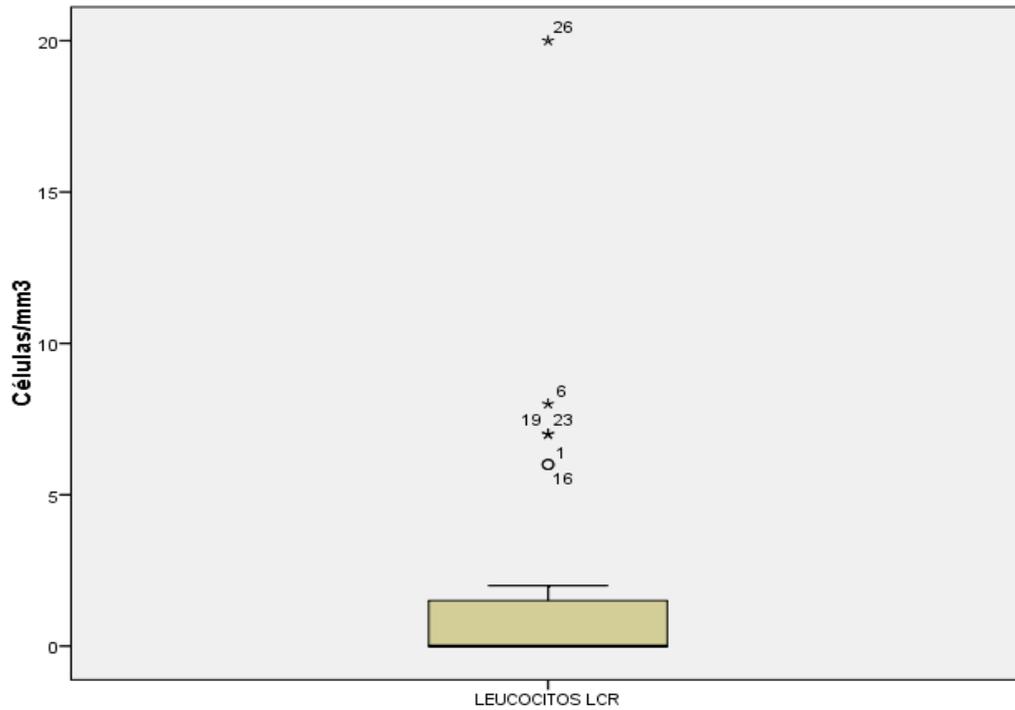


Figura 0-3, Diagrama de cajas y bigotes de los valores de neutrófilos en líquido cefalorraquídeo.

La línea del medio de la caja denota el valor de la mediana. Los límites de la caja representan los valores del rango intercuartílico (percentil 25º y 75º). Los bigotes se extienden 1,5 veces los valores del rango intercuartílico. Las estrellas denotan los valores extremos.

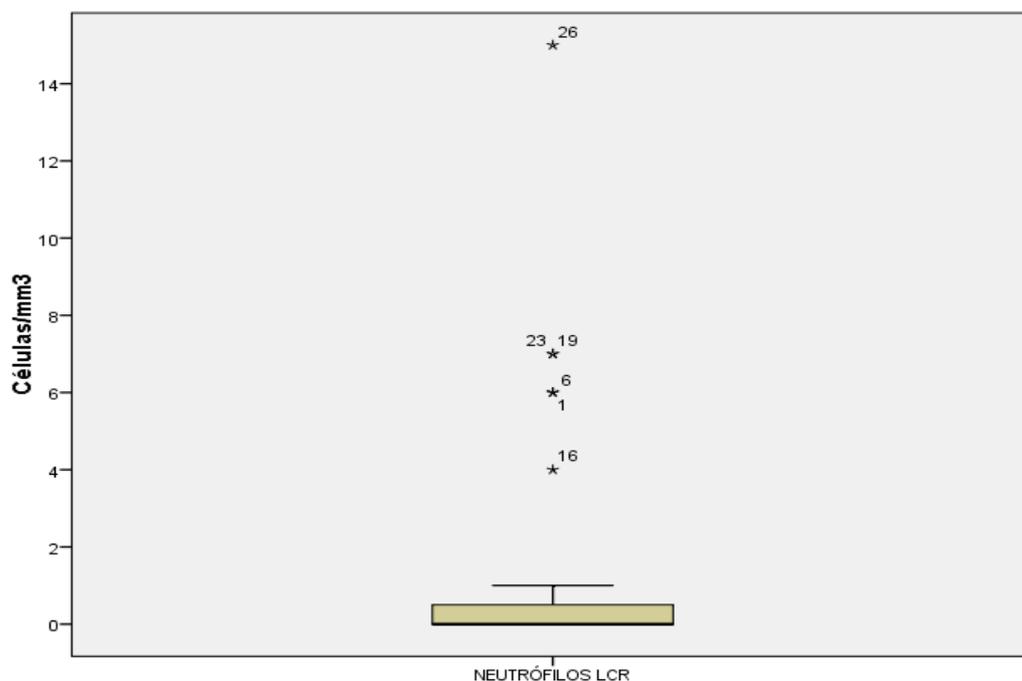


Figura 0-4. Diagrama de cajas y bigotes de los valores de linfocitos en líquido cefalorraquídeo.

La línea del medio de la caja denota el valor de la mediana. Los límites de la caja representan los valores del rango intercuartílico (percentil 25º y 75º). Los bigotes se extienden 1,5 veces los valores del rango intercuartílico. Las estrellas denotan los valores extremos.

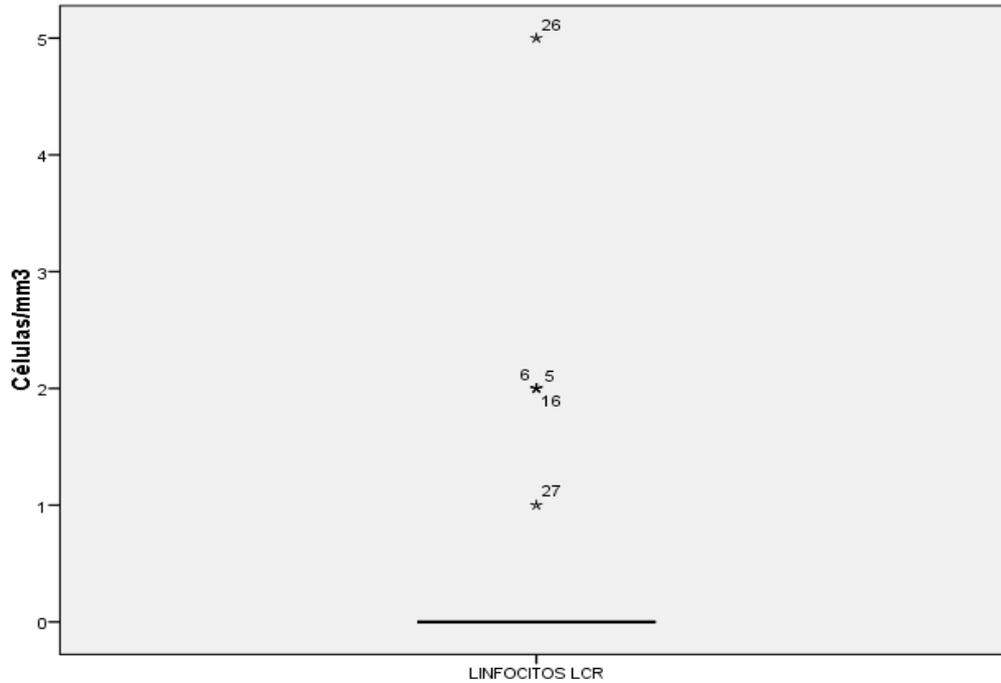
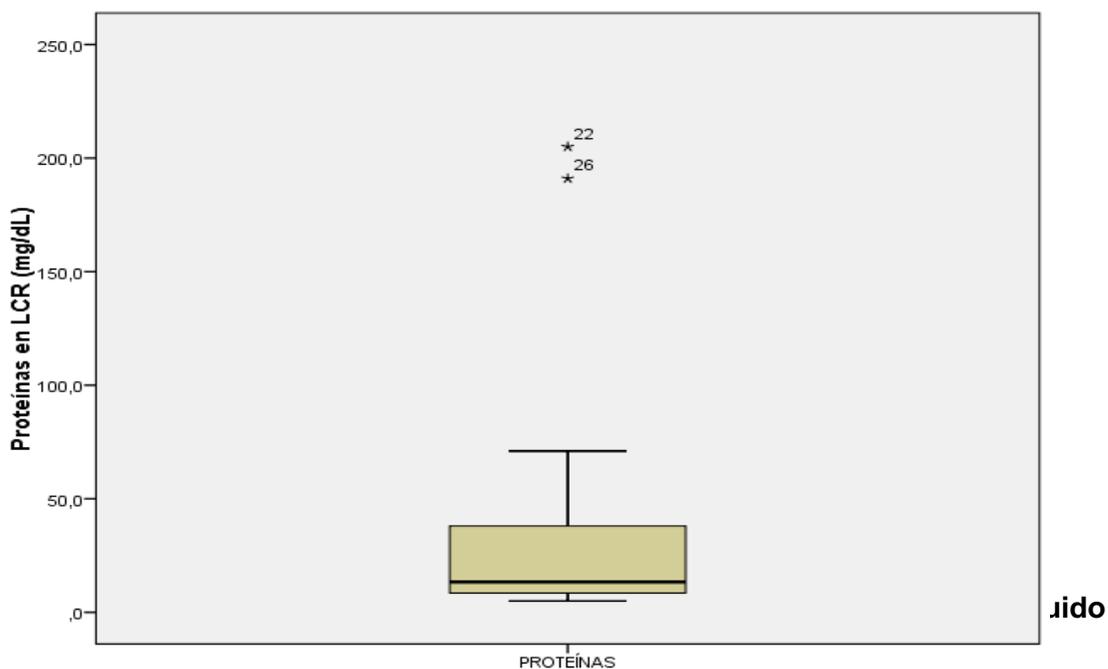


Figura 0-5. Diagrama de cajas y bigotes de los valores de proteínas en líquido cefalorraquídeo.

La línea del medio de la caja denota el valor de la mediana. Los límites de la caja representan los valores del rango intercuartílico (percentil 25º y 75º). Los bigotes se extienden 1,5 veces los valores del rango intercuartílico. Las estrellas denotan los valores extremos.



La línea del medio de la caja denota el valor de la mediana. Los límites de la caja representan los valores del rango intercuartílico (percentil 25º y 75º). Los bigotes se extienden 1,5 veces los valores del rango intercuartílico. Las estrellas denotan los valores extremos.

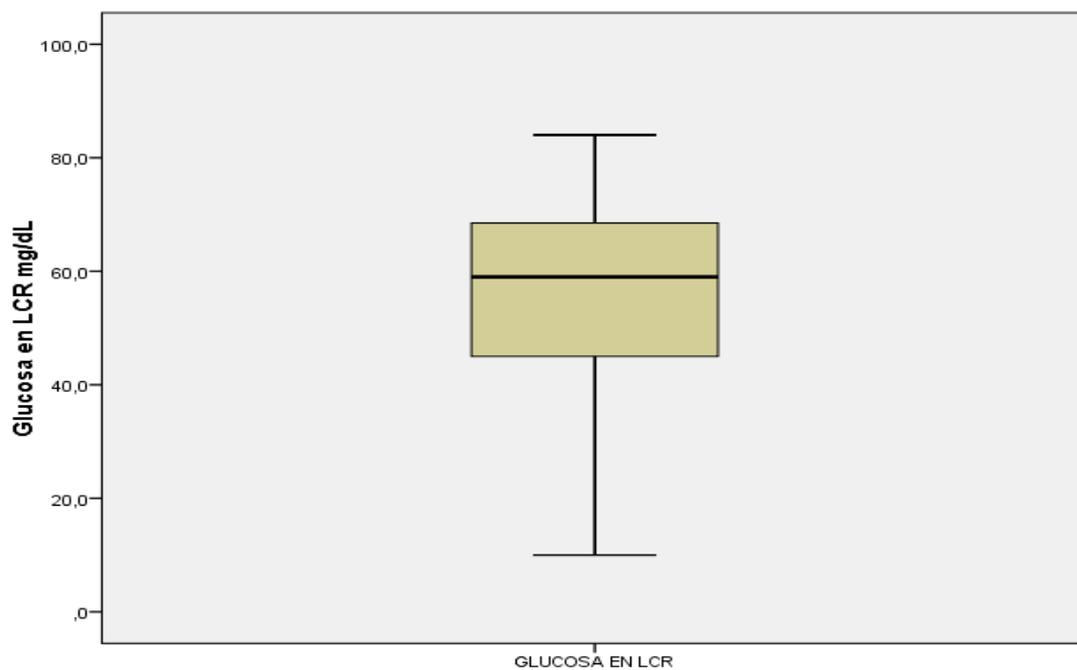


Tabla 0-2. Valores De Líquido Cefalorraquídeo En Pacientes Con Derivación Ventrículo-Peritoneal.

Valores De Líquido Cefalorraquídeo En Pacientes Con Derivación Ventrículo-Peritoneal.												
		n	%	Percentiles						Min	Máx	
				5	10	25	50	75	90			95
Valores líquido cefalorraquídeo												
Leucocitos	cel/mm ³	31		0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	7,0	12,8	0,0	20,0
	Neutrófilos	31		0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	6,8	10,2	0,0	15,0
	Linfocitos	31		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	3,2	0,0	5,0
Proteínas	mg/dL	31		5,6	6,0	8,0	13,4	37,0	67,2	196,6	5,0	205,0
Glucosa	mg/dL	31		18,4	27,4	44,0	59,0	70,0	81,2	83,4	10,0	84,0

5. Capítulo 5: Discusión

Esta investigación es uno de los primeros estudios enfocado específicamente en establecer valores de normalidad específicos para este grupo de población, siendo estos hallazgos de gran importancia dado que el LCR es el parámetro de laboratorio más usado en la actualidad para ayudar a diagnosticar las infecciones del sistema de derivación ventricular y diferenciarlas específicamente de entidades patológicas de gran similitud clínica como lo es la disfunción mecánica del sistema de derivación.

En la literatura científica no hay consenso sobre los valores que deben ser tomados como normales, y por lo tanto no hay claridad sobre los valores claramente patológicos, es así que hay reportes en la literatura de aproximaciones para definir infección de LCR con un conteo de glóbulos blancos en LCR mayor de 100/mm³ [especificidad (E): 91% y valor predictivo positivo (VPP): 0.46] y neutrófilos mayores al 10% [sensibilidad (S): 82% y valor predictivo negativo (VPN): 0.45](22). Con respecto a los datos sobre los valores de leucocitos ventriculares en pacientes con disfunción del sistema (N=69), refieren un valor de 49 ± 169 (0-1110) cél/mm³, con valores de neutrófilos de 7 ± 18 (0-97) % y de linfocitos de 5 ± 12 (0-49)%(22); sin embargo, este estudio no tenía como objetivo principal evaluar valores normales de LCR en este grupo de pacientes, así que por lo tanto presenta mayor laxitud en los criterios de exclusión lo cual les permitió recolectar una muestra mayor pero no garantiza una muestra adecuada para este tipo de análisis

disminuyendo su validez. Esto puede explicar las grandes diferencias en los valores de células obtenidos en este estudio a comparación del presente.

Con respecto al valor de los leucocitos usados en los estudios científicos para identificar infección del sistema ventricular, existe un margen importante de variabilidad, por ejemplo Prusseit(14) et al. Considera una pleocitosis significativa a valores superiores a 15 células/ μ L , Wang, K. et al(23). Usa un valor superior a 25 células/ μ L con predominio de polimorfonucleares sin hablar de un punto de corte exacto, y Von der Brellie, C. et al(25) que utiliza cifra de pleocitosis > de 5 células/ μ L; se evidencia que todos manejan un rango diferente que se puede explicar por el poco conocimiento con el que se cuenta sobre este aspecto.

Para los valores de proteínas y glucosa de LCR la literatura reporta valores usados, tanto en el primer y en el segundo caso de <45 mg/dL(14, 23, 25), siendo expuesto por otros autores que los pacientes con hidrocefalia hipertensiva pueden presentar hipoglucorraquia y aumento de las proteinorraquia no asociada a infección; sin embargo, dado la falta de valores normales, es variable el valor que se utilizan en la práctica clínica. En este estudio se muestra que los valores de glucosa presentan un rango normal hacia el extremo inferior más amplio que lo usado en pacientes sin derivación ventriculoperitoneal así como valores de proteínas que pueden ser mayores a los valores esperados en población normal.

Es posible observar que entre las variables de LCR la que presenta mayor rango de variabilidad son las proteínas en el LCR, por lo cual posiblemente este es el parámetro que menos ayuda para diferenciar entre disfunción mecánica de infección, mientras que los valores de leucocitos en líquido cefalorraquídeo, aunque son más amplios que los

encontrados en población sin derivación ventrículo-peritoneal permanecen más estables por lo que permiten una mayor confiabilidad en la práctica clínica.

Entre las limitaciones de este estudio se encuentra el pequeño tamaño de la muestra; sin embargo, dado los estrictos criterios de exclusión aplicados recoger poblaciones amplias presenta bastante dificultad. Otra limitación de nuestra muestra es la presencia entre los registros de muestras traumáticas, sin embargo, es difícil no tener este tipo de muestras cuando a la mayoría de pacientes se les toma el examen a través de intervenciones neuroquirúrgicas; a pesar de esto la cantidad de muestras que se obtuvieron catalogadas como traumáticas fueron bajas (N=3) y se les aplicaron las medidas de corrección de proteínas y glóbulos blancos descritos en la literatura para disminuir este sesgo.

También existe la limitación de que algunas muestras fueron tomadas a través de punción transfontanelar, mientras que la mayoría se recolectaron al finalizar la intervención quirúrgica dentro de las salas de cirugía, se desconoce si estas diferencias en la metodología pueden causar diferencias de resultados entre un grupo y otro; pero dado el limitado tamaño de la muestra no fue posible realizar un análisis separado según el método de recolección.

A pesar de las limitaciones descritas, consideramos que dada la muy escasa información sobre este tópico, este estudio presenta una gran relevancia en la práctica clínica.

6. Conclusiones y recomendaciones

a. Conclusiones

A través de este trabajo podemos comprobar que los valores de líquido cefalorraquídeo en pacientes usuarios crónicos de derivación ventrículo-peritoneal son diferentes a los valores clásicamente descritos en población sana, por lo cual la extrapolación de estos últimos a los primeros puede llevar a errores diagnósticos y de tratamiento.

De los ítems evaluados, los valores que presentan un rango más estrecho y son más confiables en la práctica clínica es la celularidad. Los valores de glicemia que se pueden obtener son más bajos de lo esperado para pacientes sanos. Por último, las proteínas presentan un rango muy amplio entre sus valores lo que lleva a que sean de menor utilidad para la práctica clínica diaria.

b. Recomendaciones

Dado que este la infección del sistema de derivación ventricular es un tema en el que aún se encuentran grandes vacíos con respecto a su diagnóstico y manejo es necesario ampliar la investigación al respecto, para este fin se considera de vital importancia los siguientes aspectos: ampliar la muestra en pacientes sanos que permitan obtener con mayor claridad los valores normales de LCR, evaluar cuáles son los valores que se encuentran en la población con infección demostrada del sistema de derivación y encontrar puntos claros de corte que permitan diferenciar estas dos entidades a partir de los valores de citoquímico de líquido cefalorraquídeo.

Otras líneas de investigación al respecto también deben incluir la caracterización de los gérmenes en las infecciones de estos pacientes y los factores protectores y predisponentes de esta.

A. Anexo A: Instrumento De Recolección De Datos

1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN

FECHA DE
DILIGENCIAMIENTO: _____

NOMBRES Y APELLIDOS

DOCUMENTO DE IDENTIDAD: TI__ RC __
Nº: _____

SEXO F: __ M: __ EDAD: MESES: ____ F. DE NACIMIENTO: ____/____/____

TELÉFONO FIJO / CELULAR _____/_____

DIRECCIÓN DE RESIDENCIA: _____

DEPARTAMENTO DE RESIDENCIA: _____

ACUDIENTE: PARENTESCO: _____

NOMBRE: _____

2. DATOS DE LA ENTIDAD NOSOLÓGICA

TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE HIDROCEFALIA (MESES): _____

ETIOLOGÍA DE LA HIDROCEFALIA: OBST. _____ NO OBST _____

ESPECIFIQUE CUAL: _____

NÚMERO DE RECAMBIOS DE DERIVACIÓN
VENTRICULAR: _____

TIEMPO DESDE EL ÚLTIMO
RECAMBIO:(MESES) _____

ANTECEDENTES DE INFECCIONES PREVIAS DEL SISTEMA DE
DERIVACIÓN VENTRICULOPERITONEAL: SI ___ NO: ___

NEUROCIRUGÍA EN LOS ÚLTIMOS 14 DIAS: SI: ___ NO: ___

3. DATOS DE ENFERMEDAD ACTUAL

SÍNTOMAS DE CONSULTA: CEFALEA: ___ NÁUSEAS: ___ VÓMITO: ___ DOLOR
ABDOMINAL: ___ FIEBRE: ___ OTROS: _____

FECHA DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS: ___ / ___ / ___

MECANISMO DE INGRESO: DIRECTO ___ REMISIÓN ___

HA RECIBIDO ANTIBIÓTICO EN LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS SI: ___ NO: ___
CUAL: _____

TIENE SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE NEUROINFECCIÓN SI: ___ NO: ____,
SI SU RESPUESTA ES SI, ¿POR
QUÉ?: _____

SOSPECHA DE PERITONITIS: SI: ___ NO : ____, SI SU RESPUESTA ES SI,
¿POR
QUÉ?: _____

RECIBIÓ O RECIBE ANTIBIÓTICOS POR SOSPECHA DE INFECCIÓN DE
SNC: SI ___ NO: ___ CUAL? _____

4. DATOS DEL LCR ACTUAL Y CULTIVOS

CARACTERÍSTICAS	MUESTRA Nº 1	MUESTRA Nº 2	MUESTRA Nº3	MUESTRA Nº4
MÉTODO DE RECOLECCION				
HEMATÍES FRESCOS				
HEMATÍES CRENADOS				
LEUCOCITOS				
NEUTRÓFILOS				
LINFOCITOS				
EOSINÓFILOS				
PROTEÍNAS				
GLUCOSA EN LCR				
GLUCOSA SÉRICA				
RELACIÓN G.LCR/G. SERICA				
CULTIVO				
TIEMPO DE INCUBACIÓN				

SE REALIZÓ HEMOCULTIVO: SI:____ NO :____

RESULTADO DE HEMOCULTIVO: POSITIVO:____ NEGATIVO:____

GERMEN AISLADO:_____

SE REALIZÓ CULTIVO DEL SISTEMA DE DERIVACIÓN VENTRIOCULOPERITONEAL

SI:____ NO:____ RESULTADO DE CULTIVO DE LCR: POSITIVO:____
NEGATIVO:____

GERMAN AISLADO:_____

TIEMPO DE INCUBACION DE LA MUESTRA:_____ (DÍAS)

OBSERVACIONES:

¡GRACIAS!

B. Anexo B: Consentimiento informado

**FUNDACION HOSPITAL DE LA MISERICORDIA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
ESPECIALIDAD DE NEUROPEDIATRIA**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha:

Nombre del paciente:

Documento de identificación: RC: TI: Número:

Edad:

Nombre del acudiente:

Documento de identificación:

Edad:

Parentesco:

En la Fundación Hospital de la Misericordia se está realizando el proyecto de investigación denominado ESTUDIO PILOTO SOBRE VALORES DE LIQUIDOCEFALOREAQUIDEO EN PACIENTES CON DERIVACION VENTRICULOPERITONEAL SIN PROCESO INFECCIOSO ASOCIADO, durante el periodo de 2013-2017.

El presente estudio de investigación está siendo realizado por la Dra. Marvid Sol Duarte Moreno, médica residente de Neuropediatría, en colaboración con el servicio de Infectología pediátrica y de Neurocirugía.

El fin de este proyecto es identificar los valores que puedan ser considerados normales en niños con derivación ventricular que no estén cursando con procesos infecciosos intercurrentes, con el resultado obtenido se espera mejorar la atención a futuro de los pacientes usuarios de este tratamiento dando un mejor soporte científico para la evaluación de las complicaciones asociadas y con esto garantizando un mejor manejo de estas.

Para este fin se ha desarrollado un protocolo de estudio de muestras de líquido cefalorraquídeo y del sistema de derivación ventricular que se realizará como parte integral durante el recambio del sistema de derivación ventricular necesario por un proceso de disfunción mecánica preexistente. Todas las muestras del líquido cefalorraquídeo y del sistema de derivación se tomaran durante el mismo procedimiento quirúrgico obligatorio para el cambio del sistema. Estos y otros datos de la historia clínica serán obtenidos posterior a su autorización y no se expondrán datos personales o que permitan la identificación del paciente.

Para la realización de este estudio no se someterá al paciente a riesgos adicionales diferentes a los necesarios para el tratamiento de su patología de base.

Entendiendo lo anterior, Yo
 _____, identificado con
 documento de identidad CC: CE: _____ de
 _____, en calidad de _____, en pleno uso de
 mis facultades mentales y libre de coacciones y violencia alguna, declaro:

1. He sido informado de forma objetiva, clara y sencilla por parte de personal médico de todos los aspectos relacionados con el proyecto ESTUDIO PILOTO SOBRE VALORES DE LIQUIDOCEFALOREAQUIDEO EN PACIENTES CON

DERIVACION VENTRICULOPERITONEAL SIN PROCESO INFECCIOSOS ASOCIADO.

2. Tengo conocimiento claro del objetivo de dicho estudio, así como de los beneficios que a largo plazo se espera tener en el conocimiento de las complicaciones de sistema de derivación ventricular y sobre el mejor manejo de estas.
3. He sido informado de que la participación en el estudio consiste en la autorización de toma de muestras, realización de exámenes y toma de datos de la historia clínica que no implican mayor cantidad de procedimientos intervencionistas que los necesarios durante el manejo de la complicación actual ni riesgos adicionales a estos.
4. Que la información tomada por el investigador será usada única y exclusivamente para cubrir los objetivos de este estudio.
5. Que se garantiza la confidencialidad relacionada a la identidad del menor y de toda la información recopilada.
6. Estoy de acuerdo con el uso de la información suministrada para fines académicos derivados de los resultados del estudio.
7. El presente estudio no implica un costo adicional a cargo del paciente ni tampoco un beneficio económico para este.

Una vez leído, comprendido y resuelto dudas con el personal médico respecto a este consentimiento informado, acepto las condiciones previamente explicadas y autorizo incluir al menor en el estudio con los fines previamente descritos. De igual manera me reservo el derecho de revocar esta autorización, así como de negar la participación en el proyecto en el momento que lo decida.

Firma del acudiente: _____

Documento de identidad: _____

Firma del testigo: _____

Documento de identidad: _____

Firma del menor: (mayores de 14 años): _____

Documento de identidad: _____

Firma del médico: _____

Documento de identidad: _____

Bibliografía

1. Rizvi R, Anjum Q. Review Article Hydrocephalus in children. *J Pak Med Assoc.* 2005;55(11):502-7.
2. Díaz Padilla C, López Vásquez GA, Pérez Ramírez JD, Palacios Saucedo G. Hidrocefalia, derivación ventricular y ependimitis (Parte I). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología.* 2016;23(2):38-43.
3. Puche A. Hidrocefalias – Síndrome de colapso ventricular. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neurología Pediátrica Actualizados 2008.* 2008.
4. Huhmer AF, Biringer RG, Amato H, Fonteh AN, Harrington MG. Protein analysis in human cerebrospinal fluid: Physiological aspects, current progress and future challenges. *Dis Markers.* 2006;22(1-2):3-26.
5. Kestenbaum LA, Ebberson J, Zorc JJ, Hodinka RL, Shah SS. Defining cerebrospinal fluid white blood cell count reference values in neonates and young infants. *Pediatrics.* 2010;125(2):257-64.
6. Shah SS, Ebberson J, Kestenbaum LA, Hodinka RL, Zorc JJ. Age-specific reference values for cerebrospinal fluid protein concentration in neonates and young infants. *J Hosp Med.* 2011;6(1):22-7.
7. Chumas P, Tyagi A, Livingston J. Hydrocephalus—what's new? *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition.* 2001;85(3):F149-F54.
8. Bondurant CP, Jimenez DF. Epidemiology of cerebrospinal fluid shunting. *Pediatr Neurosurg.* 1995;23(5):254-8; discussion 9.
9. Paiva W, Soares M, Amorim R, Figueiredo E, Gomes F, Teixeira M. Management of the ventriculoperitoneal shunt infections. *Rev Panam Infectol.* 2010;12(3).
10. García Vázquez E, Gómez Gómez J. Tratamiento de las infecciones relacionadas con procedimientos neuroquirúrgicos. *Revista Española de Quimioterapia.* 2007;20(1):36-43.
11. Rekate HL. A contemporary definition and classification of hydrocephalus. *Semin Pediatr Neurol.* 2009;16(1):9-15.
12. Wong JM, Ziewacz JE, Ho AL, Panchmatia JR, Bader AM, Garton HJ, et al. Patterns in neurosurgical adverse events: cerebrospinal fluid shunt surgery. *Neurosurg Focus.* 2012;33(5):E13.

13. Díaz Padilla C, López Vásquez GA, Pérez Ramírez JD, Palacios Saucedo G. Hidrocefalia, derivación ventricular y ependimitis (Parte II). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*. 2016;23(2):44-9.
14. Prusseit J, Simon M, von der Brelie C, Heep A, Molitor E, Volz S, et al. Epidemiology, prevention and management of ventriculoperitoneal shunt infections in children. *Pediatr Neurosurg*. 2009;45(5):325-36.
15. Turgut M, Alabaz D, Erbey F, Kocabas E, Erman T, Alhan E, et al. Cerebrospinal fluid shunt infections in children. *Pediatr Neurosurg*. 2005;41(3):131-6.
16. Odio CM, CCSS SJ, Costa Rica, Huertas E, CCSS SJ, Costa Rica. Infecciones del líquido cefalorraquídeo en pacientes con derivaciones ventrículo peritoneales. *Acta pediátr costarric*. 2001;15(1):16-23.
17. Vanaclocha V, Frades M, Saiz N. Infección de las derivaciones ventrículo-peritoneales sin repercusión en el líquido cefalorraquídeo. *Neurocirugía*. 1992;3(1):20-2.
18. Fortanelli-Rodríguez R, Flores-Ruiz É, Miranda-Navales G. Ependimitis asociada a sistema de derivación ventrículo peritoneal en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*. 2016;26(3):78-81.
19. Duhaime AC. Evaluation and management of shunt infections in children with hydrocephalus. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006;45(8):705-13.
20. Gómez L, Luaces C, Costa J, Palá M, Martín J, Palomeque A, et al. Complicaciones de las válvulas de derivación de líquido cefalorraquídeo. *An Esp Pediatr* 1998;48:368-70.
21. Lan CC, Wong TT, Chen SJ, Liang ML, Tang RB. Early diagnosis of ventriculoperitoneal shunt infections and malfunctions in children with hydrocephalus. *J Microbiol Immunol Infect*. 2003;36(1):47-50.
22. McClinton D, Carraccio C, Englander R. Predictors of ventriculoperitoneal shunt pathology. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(6):593-7.
23. Wang KW, Chang WN, Shih TY, Huang CR, Tsai NW, Chang CS, et al. Infection of cerebrospinal fluid shunts: causative pathogens, clinical features, and outcomes. *Jpn J Infect Dis*. 2004;57(2):44-8.
24. Kleinschmidt-DeMasters B, Tyler K. Infections and Inflammatory Disorders. A Diagnostic Approach A Diagnostic Approach. In: *Practical Surgical Neuropathology A Diagnostic Approach* [Internet]. Churchill Livingstone. 2010. [455-84]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-443-06982-6.00021-3>.
25. von der Brelie C, Simon A, Groner A, Molitor E, Simon M. Evaluation of an institutional guideline for the treatment of cerebrospinal fluid shunt-associated infections. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154(9):1691-7.