

Valores de Referencia en suero y líquido cefalorraquídeo.

Hansotto Reiber

Dr. en Ciencias Naturales. Profesor invitado del ISCM-H. Ex Director del Laboratorio de Neuroquímica de la Universidad Georg August de Goettingen, Alemania.

Es considerado uno de los padres de la Neuroinmunología. Es autor de numerosos libros y coautor de tres libros publicados recientemente por LABCEL.

Corrección del valor de concentración de proteínas en LCR (y') contaminado con sangre:

Cuando se nos presenta una muestra de LCR contaminada con sangre por una punción traumática podemos o repetir la punción lo que no es siempre posible ni ético o hacer la corrección. Para ello es necesario contar los hematíes en el LCR y de esta manera y con la siguiente fórmula corregiremos los valores para LCR:

$$y' = (y - x) (z / v)$$

x = Concentración de proteína en suero en mg/l, proteínas totales, albúmina o IgG.

y = Concentración de proteína en LCR en mg/l

z = Conteo de eritrocitos en LCR

Corrección del valor de Qalb cuando trabajamos con LCR de origen ventricular o cisternal:

En ocasiones se trabaja con LCR procedente de la región ventricular o cisternal. Para ello resulta necesario hacer la corrección de los valores de Qalb por la siguiente relación:

Qalb ventricular= 0,4 x Qalb lumbar

Qalb cisternal= 0,65 x Qalb lumbar

Tabla 1: Valores de referencia para electrolitos y sustratos (Reiber y col 1993, Thomas 2005).

Parametro		LCR	Plasma
Osmolalidad	mosm/l (37°C)	281,0	289,0
pH		7,31±0,028	7,39±0,017
PCO ₂	mmHg	49,5±2,37	39,1±1,87
HCO ₃ ⁻	mmol/l	22,7±1,15	23,67±0,98
Na ⁺	mmol/l	(138-150)	135-145
K ⁺	mmol/l	2,7-3,9	3,6-4,8
Mg ²⁺	mmol/l	0,38-1,4	1,8-2,6
Ca ²⁺ libre	mmol/l	1,05-1,35	1,15-1,35
Cl ⁻	mmol/l	116-127	92-105
P inorgánico	mmol/l	1,1	0,84-1,45
Glucosa	mmol/l	1,1-4,4 ¹	3,9-5,5
Lactato	mmol/l	1,2-2,1 ²	0,5-2,2
Oxalatos ³	µmol/l	25,5±9,2	254,0±79
Aminoácidos totales	mmol/l	0,72	2,62
Lípidos totales	mg/l	19	7500

1 = Relación LCR/suero normal >0,7

2 = Valor independiente de la variación en suero

3 = Relación LCR/suero normal = 0,1±0,023 (correlación lineal con Qalb).

4 = Valores individuales de aminoácidos en la tabla 5.

5 = Valores individuales de lípidos en la tabla 8.

Tabla 2. Valores de referencia de proteínas séricas en LCR y suero (Herndon y Brumback 1989, Fishman 1992, Lewczuk y col 1998 a, Lewczuk y col 1998 b, Reiber 2004).

Proteína	LCR(mg/l)	Suero(g/l)	Q(LCR/suero) $\times 10^{3,2}$	Masa molecular (kDa)
Proteínas totales	200-500 ³	70	-	-
Albúmina	110-350	35-55	4,5	69
IgG	10-40	7-18	2,1	150
IgA	0,5-6,0	0,9-4,5	1,1	160
IgM	0,05-0,8	0,6-2,8	0,26	971
α 2-macroglobulina	2,0	2,22	1,0	800
Ceruloplasmina	(0,9 \pm 0,4)	(0,18-0,45)	2,3	152
sICAM-1	0,0015		5,0 ⁴	90
Fibrinógeno	0,65	2,96	0,22	340
B-lipoproteína	0,6	3,7	0,16	2,239
Transferrina	14,4	2,0	6,4	81
ACE	< 5ng/l	<5 ng/l	1,1	-

1 = Concentración de las proteínas en LCR y suero. Cualquier concentración aumentada en suero incrementa la concentración en LCR por lo cual para descartar la síntesis intratecal se toma en cuenta la

Q (concentración LCR/ concentración suero) y la Q albúmina.

2 = Valores medios del grupo de edad 5 - 60 años.

3 = Los valores medios de LCR y suero y su Q albúmina de acuerdo a los distintos rangos y a la concentración de albúmina están en la tabla 3 y en la tabla 4 para los valores pediátricos.

4 = El 70 % de sICAM-1 en el LCR normal proviene de la sangre.

Tabla 3. Variación de la función barrera sangre-LCR. Relación entre razón albúmina (Qalb) proteínas totales (PT) y la razón alb/PT en LCR.

Q alb ($\times 10^{-3}$)		Proteína total (mg/l)		Albúmina / PT (%)	
Rango*	Valor medio*	Rango	Valor medio	Rango	Valor medio
2,0-3,5	2,7	174-323	232	34-61	51
3,6-5,0	4,1	235-396	313	42-66	52
5,1-6,5	5,9	318-596	411	49-68	58
6,6-8,0	7,3	419-605	510	53-81	61
8,1-10,0	8,8	417-774	580	38-80	59
10,1-12,0	11,0	600-1106	766	36-68	57
12,1-14,0	12,8	556-1042	851	50-70	56
14,1-16,0	14,8	551-1228	951	30-82	55
16,1-20,0	17,8	695-1450	1167	40-69	53
20,1-24,0	21,6	885-1752	1323	40-74	58
24,1-24,0	26,1	1316-2295	1735	48-73	57
28,1-32,0	29,8	1226-2768	1759	38-75	57
32,1-36,0	34,5	1416-2718	2051	41-79	59
*n = 20 por grupo					

Tabla 4. Rangos de valores de referencia de la razón albúmina en niños.

	Recién nacidos	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses a 5 años
Qalb x 10 ³	8-28	5-15	3-10	2-5	0,5-4,0

Tabla 5. Valores medios de Q albúmina y rangos de referencia de inmunoglobulinas en LCR.

Parámetro	Q LCR/suero x 10 ³	
	Valor medio (Qmedia)	Rango (Qbajo-Qlim)
Albúmina	4,5	
IgG	2,05	1,26-3,06
IgA	1,13	0,35-2,02
IgM	0,26	0,03-0,83

Valor medio (Q media) y rango de Q bajo a Q lim.

Tabla 6. Valores medios de concentración de proteínas en el LCR lumbar y suero (Wick y col 1988, Tumani y col 1998, Otto y col 2000, Reiber y Peter 2001, Süssmuth y col 2001).

Proteína	Masa molecular (kDa)	LCR	% de proteínas totales en LCR	Suero
Transtiretina (prealbúmina)	55	17 mg/l	4,6	250 mg/l
Proteína B traza (1)	27	17 mg/l	4,6	0,3 mg/l
Enolasa específica de neurona * (2)	78	8 mg/l **	2,1	5,8 mg/l **
Apolipoproteína E (3)	34	6 mg/l	1,6	93,5 mg/l
Cistatin C (γ traza)	13	3,1 mg/l	0,84	0,75 mg/l
β ₂ -microglobulina	12	1,6 mg/l	0,4	1,7 mg/l
Ferritina	473	6 µg/l	0,0016	120 µg/l***
Proteína S-100B	21	1,5 µg/l	0,0004	0,1 µg/l
Proteína básica de mielina	19	0,5 µg/l	0,0001	> 0,5 µg/l
Interleucina 6	26	10,5 ng/l		12 ng/l
Factor de necrosis tumoral α	17	5,5 ng/l		20 ng/l
Proteína glialfibrilar	49	0,12 µg/l		
Acetilcolinesterasa neuronal	290	13 U/l		3 U/l
Proteína Tau	55-74	<200 ng/l		20 ng/l ****
β-Amiloide ₁₋₄₂		>600 ng/l		-

* Fracción intratecal en LCR > 90%, Proteína total como 370 mg/l.

** Con fines de investigación

*** Variación con la edad y sexo

**** Variación de <10 hasta >1000 mg/l

1= Tumani y col 1998, Reiber y col 2003

2= Jacobi y Reiber 1988, Schaarschmidt y col 1994.

3= Carlsson y col 1991.

Tabla 7. Valores de referencia de las concentraciones de aminoácidos en LCR y suero (Kruse y col 1985)

Aminoácido valor medio	[LCR]		[Suero]		Razón LCR/suer ¹	
	Valor medio ($\mu\text{mol/l}$)	CV (%)	Valor medio ($\mu\text{mol/l}$)	CV (%)	Valor medio ($\mu\text{mol/l}$)	CV (%)
Isoleucina	8,1	25,9	80,1	25,8	0,107	33,4
Leucina	13,4	37,3	144,1	30,5	0,096	33,3
Fenilalanina	9,7	26,8	70,0	40,4	0,155	31,0
Metionina	11,9	24,4	57,0	27,9	0,205	25,4
Prolina	3,8	13,2	181,8	29,8	0,023	30,4
Valina	18,6	25,8	197,3	20,7	0,093	21,5
γ aminobutírico	5,4	29,6	30,0	34,7	0,192	30,2
Alanina	33,3	25,8	382,5	33,5	0,098	48,0
Etanolamina	9,1	23,1	11,7	29,1	0,804	27,4
Lisina	29,0	22,8	158,9	23,1	0,188	23,9
Ornitina	5,5	40,0	69,9	43,1	0,082	41,5
Triptófano	2,3	30,4	62,1	22,1	0,038	34,2
Tirosina	13,8	19,6	83,2	25,1	0,173	20,2
Taurina	6,5	30,8	95,9	53,9	0,087	69,0
Cisteína/Cistina	3,0	- ²	63,9	21,0	-	-
Glicina	11,1	46,8	310,3	34,9	0,039	41,0
Hidroxiprolina	6,9	8,7	33,7	17,8	0,211	19,4
Glutamina	546,6	16,1	668,6	22,0	0,828	24,5
Treonina	25,5	36,9	156,9	43,3	0,179	46,4
Aspargina	37,7	13,0	168,0	19,5	0,238	14,7
Serina	29,8	29,5	136,6	28,8	0,227	37,9
Arginina	17,5	44,6	82,4	29,9	0,214	57,5

1 = Este cociente está calculado sobre la base del transporte asociado a los aminoácidos.

2 = Parte de las pruebas quedaron por debajo del límite inferior detectable.

CV= Coeficiente de variación.

Tabla 8. Lípidos en LCR (Tourtelotte WW y Haerer 1969, Seidel 1986, Fishman 1992)

Lípidos	Concentración(mg/l)
Colesterol total	5,4
Colesterol libre	1,9
Éster de colesterol	3,5
Lecitinina	2,0
Esfingomielina	1,0
Cefalina	1,3
Cerebrósido	0,4
Lípidos totales	19

Tabla 9. Valores de concentración de Vitamina C y Vitamina E en LCR y suero (Reiber y col 1998, Uhr 1995)

	LCR($\mu\text{mol}/1$)	Suero($\mu\text{mol}/1$)	Q LCR/suero
Vitamina C	160 \pm 34	42 \pm 18 1)	4,0
α -Tocoferol ¹	(0,53xCser) ³	42 \pm 15	0,0015
γ -Tocoferol ²	(0,67xCser) ³	3,1 \pm 1,8	

- 1 = La concentración de Vitamina C (ascorbato) es dependiente de Q alb (Reiber y col 1993).
- 2 =Vitamina E es una media del 75-87% α tocoferol,10% γ tocoferol, 70% de α , γ tocoferol en suero con asociación con HDL-LDL, α tocoferol y γ tocoferol que pasan la barrera sangre-LCR asociada a las proteínas de masa molecular >100 kDa.
- 3 =La razón tocoferol LCR/s tomada en cuenta con Q alb:
 $Q_{\alpha-T} = 0,83 \times Q \text{ alb}$, $Q_{\gamma-T} = 0,76 \times Q \text{ alb}$ (Uhr 1995)

Tabla 10. Factor de corrección de proteínas totales por contaminación artificial de sangre en LCR.

Eritrocitos/ μ l		500	1000	2000	4000	8000
Proteínas totales	Corrección mg/l	7,7	15,4	30,8	61,6	123
	% error	2	4	8	15	30
Albumina	Corrección mg/l	4,5	9,0	18,0	36,0	72,0
	% error	1,8	3,6	7	13	23
IgG	Corrección mg/l	1,3	2,5	5,0	10,0	20,0
	% error	5,1	9,7	18	30	46

Eritrocitos = Total de eritrocitos/ μ l en LCR. El porcentaje de error en que se incurre al no corregir los valores y se refiere como consecuencia de los valores medios (y) en LCR: proteínas totales 350mg/l, albúmina 240mg/l e IgG 23,4mg/l, y^1 valor calculado de la contaminación de sangre en LCR.

Informe del % de error como $(y-y^1/y) \times 100$ (%).

Bibliografía

1. Carlsson J, Armstrong VW, Reiber H, Felgenhauer K, Seidel D. Clinical relevance of the quantification of apolipoprotein E in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 1991;196:167-76.
2. Fishman RA. *Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system*. Philadelphia: Saunders; 1992.
3. Herndon RM, Brumback RA. *The Cerebrospinal Fluid*. Boston: Kluwer Academic Publishing; 1989.
4. Jacobi C, Reiber H. Clinical relevance of increased neuron-specific enolase concentration in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 1988;177:49-54.
5. Kólmel HW. Liquorzytologie. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E (eds). *Klinische Liquordiagnostik*. Berlín: Walter de Gruyter; 2005:pp145-57.
6. Kruse T, Reiber H, Neuhoff V. Amino acid transport across the human blood-CSF barrier. An evaluation graph for amino acid concentrations in cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci* 1985;70:129-38.
7. Lewczuk P, Reiber H, Ehrenreich H. Prothrombin in normal human cerebrospinal fluid originates from blood. *Neurochem Research* 1998a;23:1027-30.
8. Lewczuk P, Reiber H, Tumani H. Intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in cerebrospinal fluid - the evaluation of blood-derived and brain-derived fractions in neurological diseases. *J Neuroimmunol* 1998b;87:156-61.
9. Otto M, Esselmann H, Schulz-Schaeffer W, Neumann M, Schröter A, Ratzka P, et al. Decreased p-amyloid 1-42 in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000;58:1099-102.
10. Reiber H, Ruff M, Uhr M. Ascorbate concentration in human cerebrospinal fluid (CSF) and serum. Intrathecal accumulation and CSF flowrate. *Clin Chim Acta* 1993;217:163-73.
11. Reiber H, Martens U, Prall F, Uhr M. Relevance of endogenous ascorbate and tocopherol for brain cell vitality indicated by photon emission. *J Neurochem* 1994;62:608-14.
12. Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis - disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* 2001;184:101-22.
13. Reiber H, Otto M, Trendelenburg Chr, Wormek A. Reporting cerebrospinal fluid data - knowledge base and interpretation software. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:324-32.
14. Reiber H, Walther K, Althaus H. Beta-trace protein as sensitive marker for CSF Rhinorhea and CSF Otorhea. *Acta Neurol Scandinavica* 2003;108:359-62.
15. Reiber H. Beta-trace protein concentration in nasal secretion - discrepancies and flaws in recent publications. *Acta Neurol Scand* 2004;110:339-41.
16. Schaarschmidt H, Frange H, Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke* 1994;24:558-65.
17. Seidel D. Lipide des normalen und pathologischen Liquor cerebrospinalis. In: Schmidt RM (ed). *Der Liquor cerebrospinalis*. Leipzig: VEBThieme; 1986: 435-50.

18. Süssmuth SD, Reiber H, Tumani H. Tau protein in cerebrospinal fluid (CSF): a blood-CSF barrier related evaluation in patients with various neurological diseases. *Neurosci Lett* 2001 300:95-8.
19. Thomas L (Hrsg.). *Labor und Diagnose*. Frankfurt/Main: TH Book Verlagsgesellschaft mbH; 2005.
20. Thompson EJ (ed). *The CSF Proteins: A Biochemical Approach* 2nd ed. Amsterdam Elsevier 2005.
21. Tourtellotte WW, Haerer AF. Lipids in cerebrospinal fluid, 12. In: *Múltiple sclerosis and retrobulbar neuritis*. *Arch Neurol* 1969;20:605-15.
22. Trendelenburg C. Labormedizinische Spezialbefundung und ärztliche Verantwortung. *Lab Med* 1994;18:545-51.
23. Tumani H, Reiber H, N au R, Frange HW, Kauffmann K, M ader M, Felgenhauer K. Beta-trace protein concentration in cerebrospinal fluid is decreased in patients with bacterial meningitis. *Neurosci Letters* 1998;242:5-8.
24. Uhr M. *Die Blut-Liquor Schrankenfunktion f ur Vitamin E*. Dissertation Med Fakultat Gottingen; 1995.
25. Wick M, Fink W, Pfister W, Einhaupl K, Huber M, Fateh-Moghadam A. Ferritin in cerebrospinal fluid: differentiation between central nervous system haemorrhage and traumatic spinal puncture. *J Clin Pathol* 1988;41:809.