

Rango normal de proteínas totales en líquido cefalorraquídeo según grupos etarios y sexo

Normal range of total proteins in cerebrospinal fluid according to age and sex

Mélany Betancourt Loza^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-2009-330X>

Marisol Peña Sánchez¹ <https://orcid.org/0000-0003-1924-944X>

María Caridad Menéndez Sainz¹ <https://orcid.org/0000-0002-1708-3952>

Isabel Fernández Almiral¹ <https://orcid.org/0000-0002-6643-9476>

Alina González Quevedo Monteagudo¹ <https://orcid.org/0000-0003-1952-4704>

¹Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: melanybetancourtloza@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Determinar los rangos de valores de proteínas totales en líquido cefalorraquídeo por grupos etarios y su relación con el sexo.

Métodos: Se realizó un estudio analítico descriptivo. Se cuantificó la concentración de proteínas totales (procedimiento de Lowry) en 930 muestras de líquido cefalorraquídeo con patrón electroforético de líquido cefalorraquídeo normal, evaluadas en el Instituto de Neurología y Neurocirugía en un período de 11 años. Se registró el sexo y la edad de los pacientes. Se reportó la media, mediana, mínimo y máximo, desviación estándar y 25-75 percentil de la concentración de proteínas totales en líquido cefalorraquídeo por grupo etario. Se utilizó el estadígrafo t de Student para las comparaciones entre adultos y niños y entre sexos; la prueba ANOVA, para comparar medias de proteínas totales entre grupos etarios; la prueba Kruskal Wallis, para determinar diferencias entre grupos etarios de adultos, y la prueba de Mann-Whitney, para analizar las diferencias entre sexos por grupos etarios. El nivel de significación fue de $p < 0,05$.

Resultados: Se determinaron los valores de referencia de proteínas totales en líquido cefalorraquídeo por grupos de edades; hubo diferencias significativas entre ellos. Se comprobó lo informado previamente acerca de la asociación entre valores mayores de proteínas totales

en líquido cefalorraquídeo con el avance de la edad, a excepción de pacientes <1 año. Las proteínas totales de adultos de menor edad mostraron diferencias significativas con respecto a los de mayor edad. Se evidenciaron valores superiores en adultos del sexo masculino; la significación estadística fue en las edades de 20 a 49 años.

Conclusiones: La edad y el sexo son imprescindibles en el análisis e interpretación de los valores de proteínas totales en líquido cefalorraquídeo. No obstante, la estratificación por edad y sexo tiene mayor relevancia en los pacientes <50 años.

Palabras clave: diferencias por sexo; líquido cefalorraquídeo; proteínas totales; grupos etarios; valores de referencia; valores normales.

ABSTRACT

Objective: To determine the ranges of total protein values in cerebrospinal fluid by age groups and their relationship with sex.

Methods: A descriptive analytical study was carried out. Total protein concentration was quantified (Lowry's procedure) in 930 cerebrospinal fluid samples with an electrophoretic pattern of normal cerebrospinal fluid, evaluated at the Institute of Neurology and Neurosurgery over a period of 11 years. Sex and age of the patients were recorded. The mean, median, minimum and maximum, standard deviation and 25-75 percentile of the concentration of total proteins in cerebrospinal fluid by age group were reported. Student's t-statistic was used for comparisons between adults and children and between sexes; ANOVA test was used to compare means of total proteins between age groups; Kruskal Wallis test determined differences between adult-age groups, and Mann-Whitney test analyzed the differences between sexes by age groups. The level of significance was $p < 0.05$.

Results: Reference values of total proteins in cerebrospinal fluid were determined by age groups; there were significant differences among them. The information previously reported on the association between higher values of total proteins in cerebrospinal fluid with advancing age was confirmed, with the exception of patients < 1 year. The total proteins of younger adults showed significant differences with respect to those of older. Higher values were evidenced in male adults; statistical significance was at the ages ranging 20 to 49 years.

Conclusions: Age and sex are essential in the analysis and interpretation of total protein values in cerebrospinal fluid. However, age and sex stratification is more relevant in patients older than 50 years.

Keywords: differences by sex; cerebrospinal fluid; total proteins; age groups; reference values; normal values

Recibido: 17/04/2020

Aprobado: 27/06/2020

Introducción

La composición del líquido cefalorraquídeo (LCR) es un reflejo del metabolismo cerebral y es dependiente de la composición de la sangre.⁽¹⁾ El aumento de las proteínas totales (PT) en LCR puede estar relacionado con:

- 1) Incremento en la entrada de proteínas plasmáticas, debido a una permeabilidad aumentada de la barrera sangre - líquido cefalorraquídeo.
- 2) Síntesis local de proteínas en el sistema nervioso central (la síntesis de IgG es el principal interés clínico).
- 3) Reabsorción desigual de las proteínas del LCR por las vellosidades aracnoideas.⁽²⁾

Por tanto, el estudio de las proteínas totales en LCR es de utilidad para el diagnóstico y seguimiento de algunas enfermedades del sistema nervioso central (SNC). Entre ellas están el síndrome Guillain Barré,⁽³⁾ la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica,^(4,5) hidrocefalia, infecciones bacterianas y virales,^(4,6) hemorragias subaracnoideas y vasculitis,⁽⁴⁾ así como enfermedades autoinmunes, neoplásicas, inflamatorias e infecciosas.^(2,6) La cuantificación de este parámetro es todavía muy usado por la práctica médica habitual⁽⁷⁾ y muy abordado en la literatura médica.⁽⁸⁾

Las guías prácticas para el análisis del LCR proponen, como valores de PT normales, los menores de 0,45 g/L para personas mayores de 20 años.⁽⁴⁾ Este valor es usado en alrededor de 85 % de los laboratorios del mundo.⁽⁵⁾ Otros trabajos establecen un rango de concentraciones normales entre 0,15 - 0,50 g/L.⁽⁹⁾ Sin embargo, en numerosos estudios queda establecida la relación proporcional entre el aumento de las PT en LCR y la edad de los pacientes^(6,10,11) e, incluso, se han informado valores de proteínas totales superiores en el sexo masculino en comparación con el femenino.⁽⁶⁾ Por tanto, utilizar un único valor de referencia pudiera conllevar a sobreestimar la frecuencia de PT elevadas en personas mayores de 50 años,⁽²⁾ en quienes la velocidad de difusión de las proteínas a través de la barrera sangre-LCR es menor y suelen exhibir valores de PT del líquido cefalorraquídeo por encima de la media establecida.

Además, también se pudiera errar en el diagnóstico de las enfermedades si no se cuenta con análisis más precisos que corroboren los resultados de estos estudios.

Para tomar decisiones clínicas efectivas, es necesario contar con intervalos de referencia adecuados de PT en LCR, propios de cada laboratorio,⁽²⁾ que tengan en cuenta las características de la población sana en estudio, así como el método de determinación empleado.

Con el propósito de obtener valores de referencia confiables para una interpretación más precisa de los resultados del análisis del líquido cefalorraquídeo, el objetivo de este trabajo fue determinar los rangos normales de proteínas totales en líquido cefalorraquídeo por grupos etarios y su relación con el sexo.

Métodos

Se realizó un estudio analítico descriptivo, en el que se revisaron los resultados de todas las muestras de LCR recibidas en el laboratorio de Neurobiología, del Instituto de Neurología y Neurocirugía “Prof. Dr. José Rafael Estrada González”, en un período de 11 años (2008 - 2018). Para la inclusión de las muestras de LCR, se tuvieron en cuenta tres criterios:

- 1) El diagnóstico del paciente no se correspondiera con una enfermedad neurológica en la que se reporta con frecuencia elevación de las PT (infecciones del sistema nervioso, polineuropatías, tumores del SNC, enfermedades desmielinizantes, ictus hemorrágico).
- 2) El patrón electroforético del LCR en gel de poliacrilamida fuera normal, teniendo en cuenta los criterios establecidos en nuestro laboratorio, con el empleo de una adaptación de la técnica de Ornstein y Davies.⁽¹⁰⁾
- 3) La glucorraquia y el conteo celular de los LCR fueran normales.

Se excluyeron aquellas muestras en las que se informaba punción lumbar traumática.

Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión anteriormente mencionados, se analizó un total de 930 muestras de líquido cefalorraquídeo.

Variables

Se registró la edad de los pacientes en años cumplidos (para pacientes menores de 1 año se registraron los meses cumplidos) y se realizó una estratificación por grupo de edades: <1; 1-5; 6-10; 11-15; 16-19; 20-29; 30-39; 40-49; 50-59; 60-69; >70. El grupo de niños se consideró hasta

15 años de edad cumplidos, con el objetivo de poder comparar los resultados con los publicados previamente por nuestro laboratorio.⁽¹⁰⁾

El sexo (masculino/femenino) fue registrado de acuerdo con la orden de análisis de LCR emitida por el médico que solicitó el estudio.

Las proteínas totales en LCR se determinaron con el método espectrofotométrico, descrito por *Lowry* y otros,⁽¹²⁾ basado en la capacidad de reacción de los enlaces peptídicos y otros grupos específicos de las proteínas con el sulfato cúprico y el reactivo de Folin, respectivamente. El producto final de la reacción se leyó en un espectrofotómetro de la firma japonesa Shimadzu, a una longitud de onda de absorbanza de 730 nm. El cálculo de la concentración de las muestras se realizó a partir de una curva de calibración con albúmina bovina Fracción V (100 mg/dL) y los resultados se expresaron en mg/dL. Los puntos de la curva de calibración utilizados fueron 25,0 mg/dL; 50,0 mg/dL; 75,0 mg/dL; 100,0 mg/dL y 125,0 mg/dL.

Se reportó la media, mediana, mínimo y máximo, desviación estándar y 25-75 percentil de la concentración de PT en LCR. El propósito fue brindar un amplio y detallado registro de este parámetro para los distintos grupos etarios, y que pueda ser de utilidad para su uso e interpretación por aquellos laboratorios que no lo tienen.

Procesamiento estadístico

Para la confección de la base de datos y el análisis estadístico, se utilizó el paquete STATISTICA 8.0 para Windows. Debido al gran tamaño de la muestra, se utilizó el estadígrafo t de Student para las comparaciones entre adultos y niños y entre sexos. La prueba ANOVA fue empleada para la comparación de medias de PT entre grupos etarios. La prueba Kruskal Wallis se utilizó para determinar las diferencias entre los grupos etarios de adultos. Las diferencias entre sexos por grupos etarios se analizaron con la prueba Mann-Whitney. El nivel de significación empleado fue de $p < 0,05$.

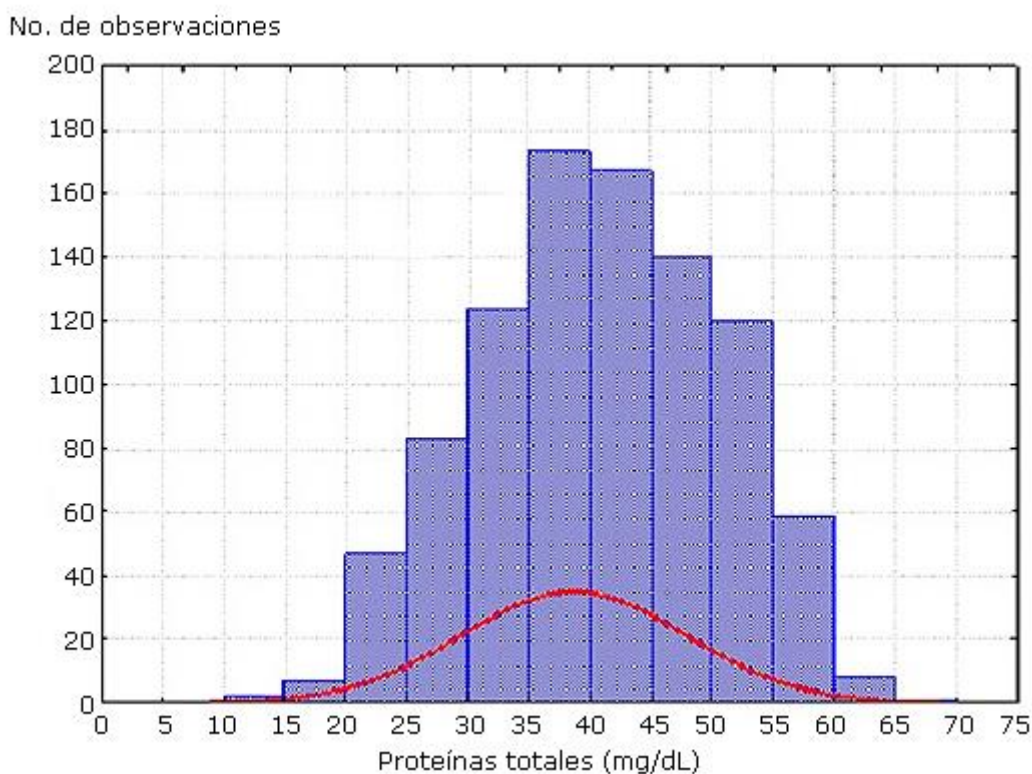
Ética

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución. No se necesitó la firma de un consentimiento informado, ya que los datos fueron tomados, retrospectivamente, del libro de registro del laboratorio de Neurobiología.

Resultados

Se analizó un total de 930 muestras de LCR. De estas, 59 pertenecían a niños entre 2 meses y 15 años (57,6 % de sexo femenino) y 871 correspondían a sujetos entre 16 y 85 años (65,8 % de sexo femenino).

Se determinó la distribución de la variable PT, la cual no cumplió con una distribución normal, sino que mostró una inclinación a la derecha (Fig. 1).



Kolmogorov-Smirnov: $d = 4,776$, $p < 0,01$

Fig. 1 - Distribución de las concentraciones de proteínas totales (PT) en LCR, en la muestra estudiada.

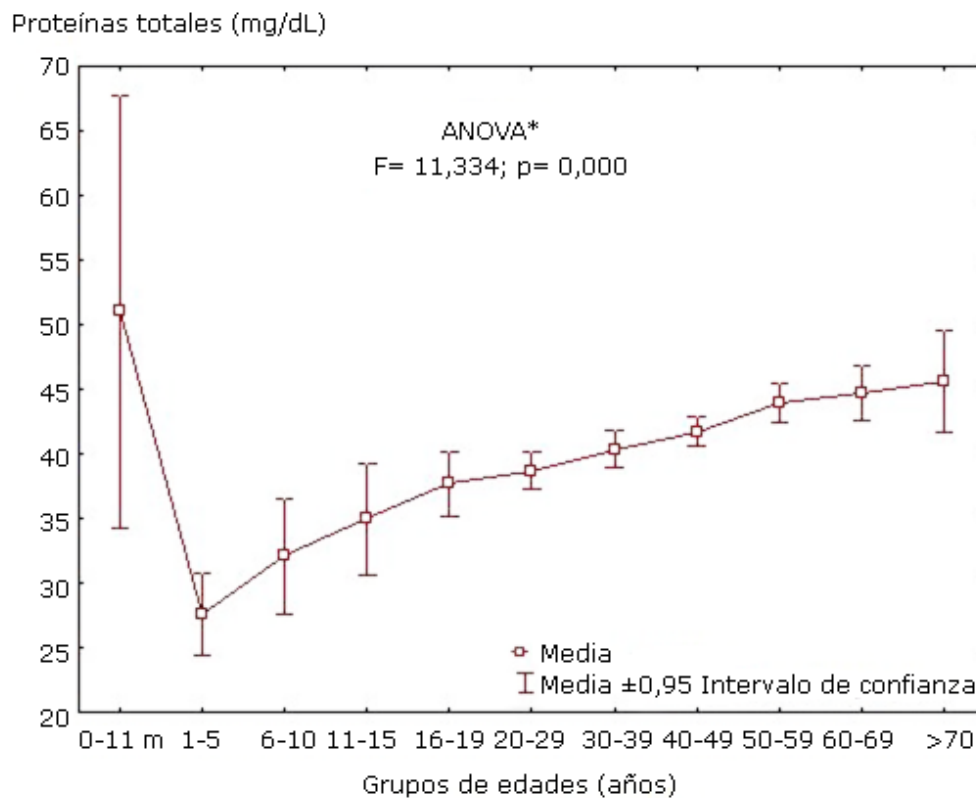
En la tabla 1 se presentan los valores de PT en LCR, según los diferentes grupos de edades en niños y adultos. La concentración de proteínas fue significativamente menor en niños con respecto a adultos ($33,70 \pm 10,40$ vs $41,40 \pm 9,50$ mg/dL; $t = -5,24$, $p = 0,00$). En el grupo de adultos, los hombres presentaron mayores valores de proteínas totales con respecto a las mujeres ($43,60 \pm 9,30$ vs $40,20 \pm 9,40$ respectivamente; $t = -5,15$, $p = 0,00$). No se detectaron diferencias de acuerdo con el sexo en los niños.

Tabla 1 - Concentración de proteínas totales en LCR en la muestra de estudio por grupos etarios

Intervalos de edades (años)	No.	Media (mg/dL)	Mediana (mg/dL)	Mín. (mg/dL)	Máx. (mg/dL)	DE	25 percentil	75 percentil
<1	3	51,9	57,9	37,4	60,5	12,7	37,4	60,5
1-5	12	27,6	28,1	18,6	35,4	5,0	24,4	31,1
6-10	18	32,1	29,9	22,4	50,6	9,0	24,6	37,8
11-15	26	35,5	36,5	15,6	54,8	10,5	27,9	41,4
Total en niños	59	33,7	31,6	15,6	60,5	10,4	25,9	39,7
16-19	46	37,7	39,0	20,0	59,3	8,4	31,9	42,8
20-29	161	38,7	39,0	18,9	63,2	9,2	31,7	44,5
30-39	179	40,4	39,2	14,2	60,8	10,1	33,4	49,0
40-49	252	41,7	41,1	14,4	59,5	9,1	35,2	49,0
50-59	136	43,9	44,4	20,8	64,8	8,9	38,3	50,9
60-69	71	44,7	45,0	24,4	61,4	8,9	37,7	50,9
>70	26	45,64	43,9	27,3	66,0	9,7	40,0	52,4
Total en adultos	871	41,4	41,0	14,2	66,0	9,5	34,8	48,9
Total	930	40,9	40,7	14,2	66,0	9,7	34,1	48,5

DE: Desviación estándar; No.: número de individuos; Mín.: valor mínimo de la distribución; Máx.: valor máximo de la distribución.

Se analizó el comportamiento de las PT por grupos etarios en toda la muestra evaluada (Fig. 2). Se observó la asociación entre estas dos variables: mayores concentraciones de proteínas totales con una mayor edad de los pacientes, con excepción del grupo de 0 - 11 meses de edad donde la media de PT fue superior a los otros tres grupos en edad pediátrica. Debido a que solo tres pacientes tenían < 12 meses, se excluyó este grupo del análisis estadístico.



(*) excluye el grupo de 0-11 meses

Fig. 2 - Media de los valores de proteínas totales de líquido cefalorraquídeo por grupos etarios.

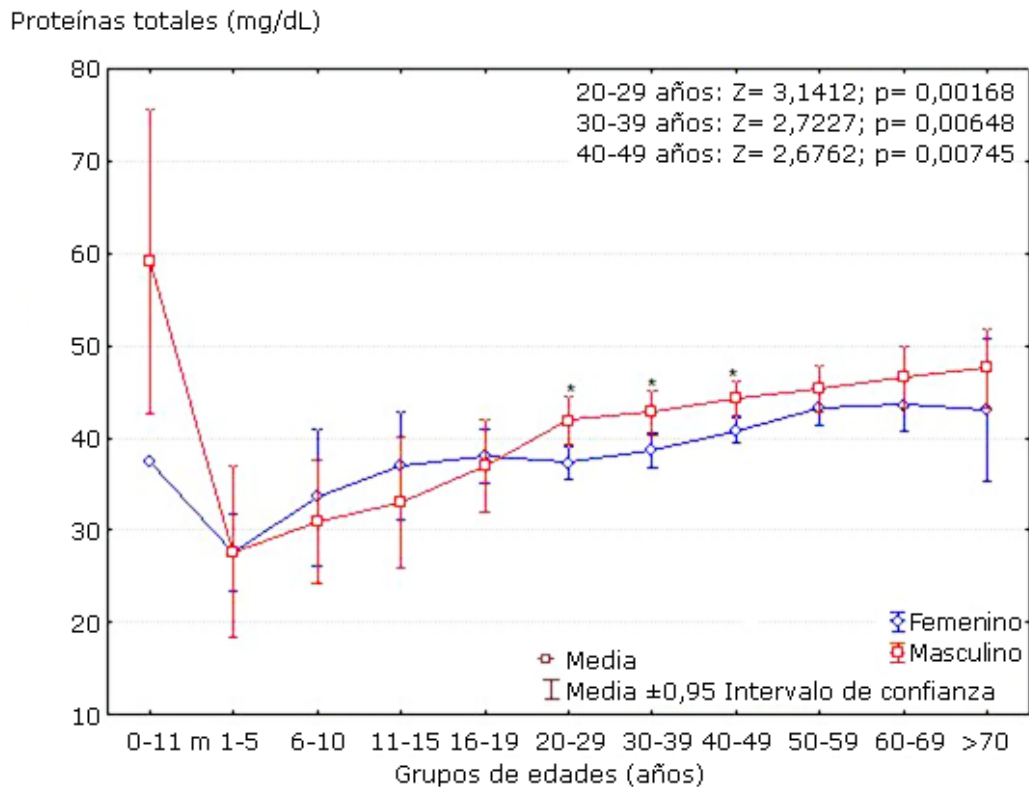
Las comparaciones entre grupos etarios se hicieron, independientemente, en el grupo de niños y en el de adultos. En los grupos etarios de niños mayores de un año no hubo diferencias significativas ($H_{(2,56)} = 5,49$; $p = 0,06$). Entre los adultos, la comparación de los niveles de PT en relación con los diferentes grupos etarios alcanzó significación estadística ($H_{(6, 871)} = 43,97$; $p = 0,00$). El análisis pos-hoc demostró diferencias significativas, fundamentalmente entre los grupos de menos edad con respecto a los de más edad (Tabla 2).

Tabla 2 - Análisis pos-hoc de las concentraciones de proteínas totales en LCR, según los grupos etarios en adultos

Edades (años)	16 - 19	20 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	> 70
16 - 19		1,000	1,000	0,192	0,003*	0,002*	0,027*
20 - 29	1,000		1,000	0,047*	0,000*	0,000*	0,027*
30 - 39	1,000	1,000		1,000	0,023*	0,028*	0,328
40 - 49	0,192	0,047*	1,000		0,543	0,400	1,000
50 - 59	0,003*	0,000*	0,023*	0,543		1,000	1,000
60 - 69	0,002*	0,000*	0,028*	0,400	1,000		1,000
>70	0,027*	0,027*	0,328	1,000	1,000	1,000	

*valores < 0,05

Al comparar las concentraciones de PT entre el sexo masculino y femenino, en los diferentes grupos etarios, se comprobó que entre las edades pediátricas no existían diferencias significativas. En los adultos se observaron PT significativamente más elevadas en los hombres de los grupos etarios de 20 - 29 años, de 30 - 39 años y de 40 - 49 años (Fig. 3).



(*): diferencias significativas entre sexos para cada grupo etario.

Fig. 3 - Diferencia entre la media de los valores de proteínas totales en LCR por sexo en cada grupo etario.

Discusión

En el presente estudio se corroboró la correlación que existe entre las PT en LCR y la edad de los individuos, lo que es reconocido en la literatura actual.⁽¹³⁾ Se evidenció que en la niñez las PT en LCR son menores en comparación con los valores de los adultos, a excepción de los primeros meses de vida cuando es normal encontrar cifras elevadas de PT. En cuanto al sexo, los hombres tuvieron PT en LCR significativamente superiores respecto a las mujeres en las edades entre 20 y 49 años.

Nuestros hallazgos coinciden con estudios previos (Tabla 3) que reportan la relación entre los niveles de PT en LCR y la edad de los sujetos, aunque los grupos etarios y cantidad de pacientes

difieren entre las investigaciones. De manera general, se comprobaron niveles de PT en LCR más bajos en niños que en adultos.

Tabla 3 - Valores de proteínas totales en LCR, reportados en la literatura, en relación con edades pediátricas, juveniles y adultas

Estudios previos	Grupos de edades	No.	Valores de PT Mediana (mg/dL)	Valores de PT Media \pm DE (mg/dL)
Edades pediátricas y juveniles				
<i>Biou y otros, 2000</i> ⁽¹⁴⁾	1 - 8 días	26	71 (26 - 135) ^a	-
	8 - 30 días	76	59 (26 - 115) ^a	-
	1 - 2 meses	155	47 (18 - 86) ^a	-
	2 - 3 meses	115	35 (10 - 74) ^a	-
	3 - 6 meses	66	23 (10 - 54) ^a	-
	6 meses - 10 años	599	18 (10 - 44) ^a	-
	10 - 16 años	37	22 (10 - 44) ^a	-
<i>Wong y otros, 2000</i> ⁽¹⁵⁾	0 - 2 meses	99	60 (20 - 110) ^a	59 \pm 21
	2 - 4 meses	36	37 (9 - 78) ^a	37 \pm 15
	4 meses - 14 años	77	15 (9 - 33) ^a	17 \pm 6
	14 - 18 años	13	28 (17 - 36) ^a	26 \pm 6
<i>González-Quevedo y otros, 2008</i> ⁽¹⁰⁾	0 - 2 meses	2	-	72,1 \pm 14,3
	3 - 12 meses	21	-	31,4 \pm 10,8
	1 - 5 años	39	-	27,8 \pm 6,3
	6 - 10 años	29	-	26,6 \pm 8,7
	11 - 15 años	16	-	32,8 \pm 8,4
<i>Rennuart y otros, 2011</i> ⁽¹⁶⁾	1 - 5 años	92	22 (17 - 25) ^b	22 \pm 8
	10 - 18 años	118	33 (26 - 40) ^b	33 \pm 10
<i>Kahlmann y otros, 2017</i> ⁽¹⁷⁾	6 meses - 2 años	925	20 (6 - 25) ^c	-
	2 - 6 años	1896	17 (5 - 25) ^c	-
	6 - 12 años	1725	19 (5 - 28) ^c	-
	12 - 18 años	1599	24 (6 - 34) ^c	-
Edades adultas				
<i>Breebaart y otros, 1978</i> ⁽¹⁸⁾	20 - 40	50	-	32
	> 40	55	-	33
<i>González-Quevedo y otros, 2008</i> ⁽¹⁰⁾	16 - 19	4	-	30,0 \pm 10,8
	20 - 29	8	-	33,0 \pm 5,6
	30 - 39	13	-	33,3 \pm 5,6
	40 - 49	12	-	40,1 \pm 11,2
	50 - 59	5	-	41,7 \pm 7,6
	60 - 69	6	-	32,5 \pm 9,5
	>70	7	-	37,7 \pm 4,2
<i>Dufour-Rainfray y otros, 2013</i> ⁽¹⁹⁾	51 - 60	301	-	43,5
	61 - 70	294	-	43,5
	71 - 80	383	-	43,5
	81 - 90	181	-	44,0
	91 - 100	33	-	46,0
<i>Hegen y otros, 2016</i> ⁽¹¹⁾	18 < 30	69	32 (20 - 53) ^d	-
	30 < 40	81	36 (27 - 62) ^d	-
	40 < 50	89	39 (22 - 60) ^d	-
	50 < 60	58	44 (22 - 69) ^d	-
	60 < 70	27	46 (24 - 62) ^d	-
<i>McCudden y otros, 2017</i> ⁽⁶⁾	18 - 25	724	- (14 - 47) ^e	-
	26 - 30	527	- (16 - 52) ^e	-
	31 - 35	622	- (17 - 54) ^e	-
	36 - 40	602	- (19 - 56) ^e	-
	41 - 45	717	- (19 - 57) ^e	-
	46 - 50	636	- (20 - 59) ^e	-

	51 - 55	584	- (20 - 60) ^e	-
	56 - 60	425	- (20 - 62) ^e	-
	61 - 65	302	- (19 - 63) ^e	-
	66 - 70	270	- (19 - 65) ^e	-
	71 - 75	234	- (19 - 67) ^e	-
	76 - 80	189	- (19 - 69) ^e	-
	81 - 85	149	- (20 - 71) ^e	-
	>85	87	- (21 - 73) ^e	-

^aValores de mínimo y máximo; ^bRango intercuartil; ^cintervalo de confianza del 95%; ^d5th y 95th percentil; ^e2.5 th-97.5th percentil.

Los valores de referencia reportados por estudios previos son cercanos a los que se determinaron en nuestra investigación. Sin embargo, una importante limitación para la comparación de estos resultados es la amplia variedad de grupos etarios y de tamaños de muestras que se emplean, las características de los pacientes incluidos en los estudios, así como los diversos métodos de cuantificación de PT que difieren en cada laboratorio. A partir de los seis años, es evidente el aumento gradual de las concentraciones de PT en LCR con la edad, independientemente de las características de la investigación.

Los elevados valores de PT encontrados en niños menores de un año son explicados por la poca madurez de las vellosidades aracnoideas, que consecuentemente ralentizan el recambio de LCR y permiten la acumulación de proteínas derivadas de la sangre en el LCR.⁽²⁰⁾ Debido a la gran variación en los niveles de PT en LCR de los neonatos, se plantea que dicha medida tiene poco valor en el diagnóstico de las enfermedades neurológicas para estos pacientes.⁽²¹⁾ Después del primer período, disminuyen los valores de proteínas ya que se comienza a alargar el canal espinal por donde circula el LCR, además de la consecuente maduración de la barrera sangre-LCR y de las estructuras encargadas de la producción y recambio del LCR.⁽²²⁾ Con el avance de la edad ocurre una disminución en la producción y reemplazo del LCR debido a la pérdida, calcificación y aplanamiento de las células endoteliales del plexo coroideo.⁽²³⁾

Se ha planteado la relación de muchas enfermedades (como el Alzheimer) con la reducción de la tasa de recambio de LCR que ocurre con el aumento de la edad. Ello ocasiona la acumulación o prolongación de la vida media de muchas proteínas no degradadas en el canal raquídeo.⁽¹⁹⁾ Además, afecta la eficiencia con que el LCR puede transportar nutrientes (glucosa, aminoácidos, vitaminas), desechos tóxicos (péptidos amiloides, lactato, y drogas de prescripción y abuso), hormonas, y otras proteínas y metabolitos.⁽²³⁾

Varios estudios también informan las PT normales en LCR como un único valor, sin tener en cuenta las variaciones que este parámetro tiene en relación con la edad de los pacientes, debido a la disminución en el flujo del LCR.⁽²⁴⁾ En este sentido, *Garton* y otros indican como normal las PT <60 mg/dL;⁽²⁵⁾ *Deisenhammer* y otros, valores de PT < 45 mg/dL;⁽⁴⁾ *Hühmer* y otros señalan un rango de PT en LCR normal de 15 - 50 mg/dL.⁽⁹⁾ Si se trabaja con un único

valor de corte de PT (<45 mg/dL),⁽⁴⁾ sin tener en consideración la edad del paciente (y viendo los resultados alcanzados con esta investigación), se sobreestiman los casos de PT en LCR elevados en un 35,7 %, resultado similar al valor de 31,8 % reportado por *Hegen* y otros⁽¹¹⁾ después de un análisis similar.

En particular, en los adultos mayores, se plantea que no se encuentran grandes variaciones interindividuales entre las concentraciones de PT en LCR.⁽²⁶⁾ También en nuestro estudio se observó este comportamiento, pero a partir de los 40 años. Esto conllevó a valorar la posibilidad de realizar una correcta interpretación de los valores de PT en LCR, teniendo en cuenta, solamente, la edad aproximada del paciente, similar a lo planteado por *Breiner* y otros.⁽²⁶⁾

También se analizaron las proteínas totales según el sexo y se encontraron diferencias significativas en la evaluación global. Este resultado coincide con lo reportado por otros autores, quienes hallaron valores de PT en LCR en pacientes masculinos con una media superior a los femeninos,⁽¹⁸⁾ aunque no analizaron las causas o posibles explicaciones de estas diferencias. Un estudio reciente, realizado con más de 6000 pacientes, halló una diferencia de PT en LCR en personas del sexo masculino (0,38 g/L) con respecto al femenino de 0,06 g/L.⁽⁶⁾ En el presente trabajo la diferencia entre las medianas de los sexos fue de 0,03 g/L, semejante a la de 0,04 g/L, reportada previamente (0,33 g/L y 0,29 g/L respectivamente).⁽¹⁸⁾

Con relación a las diferencias entre sexos, de acuerdo con los grupos etarios, se comprobó que solo había sido analizado anteriormente por *McCudden* y otros.⁽⁶⁾ En este sentido, en nuestro estudio se obtuvieron diferencias significativas, específicamente, en edades correspondientes con la madurez hormonal de la mujer. Esta pudiera ser la explicación para las diferencias entre sexos. Es conocido que el estrógeno es una hormona esteroidea que, por su naturaleza lipofílica, puede acceder a los receptores dentro del SNC.⁽²²⁾ En este órgano, la hormona tiene diversos efectos (modulación de la expresión de genes y transcripción, cambios en la síntesis y tráfico de neurotransmisores, la densidad de receptores, la morfología neuronal y la excitabilidad neuronal),^(22,27) por lo que también pudiera influir en el flujo del LCR, mediante los procesos de secreción o de reabsorción de este fluido biológico.

Además, se ha planteado que el estrógeno puede afectar directamente las vías centrales asociadas con la entrada de agua al SNC.⁽²⁷⁾ A su vez, es notable el volumen cerebral del hombre y la mujer después de los 40 años; comienza a disminuir como consecuencia de los procesos de atrofia, el cual se refleja en la expansión de los volúmenes de LCR ventricular.⁽²⁸⁾

Este proceso ocurre más en hombres que en mujeres, cuando las edades sobrepasan los 50 años.⁽²⁹⁾ Por tanto, la mayor acumulación de proteínas ocurre con el aumento de la edad en los hombres con respecto a las mujeres.

Los resultados de este estudio apoyan lo planteado por otros autores, en relación con los valores de las PT en LCR y la edad. También constituyen otra evidencia sobre la asociación de este parámetro con el sexo.

Al igual que otras investigaciones que le anteceden, el presente estudio tuvo como limitación fundamental que los LCR incluidos no se obtuvieron de sujetos sanos, y a todos se les realizó el estudio del LCR como indicación diagnóstica, por lo que existe la posibilidad de que se puedan haber incluido algunas muestras en los cuales las PT no fueran normales. No obstante, teniendo en cuenta los tres criterios de inclusión de nuestro estudio, esto es poco probable. Además, si se comparan los valores de las PT por grupos de edades en los adultos, se observa que son muy similares a los reportados previamente por nuestro grupo en 55 individuos sin enfermedad neurológica, en donde, a diferencia del presente trabajo, el LCR se obtuvo antes de la aplicación de anestesia raquídea para cirugía ortopédica, sin existir sospecha, ni antecedentes de enfermedad neurológica.⁽¹⁰⁾

Los estudios de LCR en poblaciones sanas son prácticamente inexistentes, debido a la invasividad de la punción lumbar. Por tanto, los investigadores han empleado sujetos con enfermedades neurológicas que no alteran las concentraciones de PT, o individuos en los cuales se sospechó una enfermedad neurológica que posteriormente fue descartada.^(2,13) El método de Bhattacharya, basado en la obtención de valores de referencia a partir de valores obtenidos previamente en el laboratorio durante el proceso de diagnóstico,⁽³⁰⁾ ha sido utilizado con buenos resultados por laboratorios clínicos y fue aplicado recientemente al estudio de valores de referencia de PT en niños.⁽¹⁷⁾ Además, los valores de referencia informados deben ser interpretados y aplicados con cautela; hay que tener presente el origen de la población en estudio y el método de determinación empleado. De ahí que se recomienda que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencias.

A manera de conclusión, es imprescindible tener en cuenta en el análisis e interpretación de los valores de PT en LCR la edad y el sexo de los pacientes. No obstante, se sugiere que la estratificación por edad y sexo tiene mayor relevancia en los pacientes menores de 50 años. Esto se debe, probablemente, a los cambios morfofisiológicos relacionados con el envejecimiento, que afectan progresivamente la permeabilidad de la barrera sangre-LCR, así como la producción y reemplazo del líquido cefalorraquídeo.

Agradecimientos

A los trabajadores del laboratorio, que ayudaron en la recepción y almacenamiento de las muestras, y, en muchos casos, en su análisis.

A los pacientes y doctores que confiaron en nuestro laboratorio para la determinación e interpretación de los valores de concentraciones de PT en LCR.

Referencias bibliográficas

1. González-Quevedo A, Peña-Sánchez M, García S. Editorial on “Cerebrospinal fluid total protein reference intervals derived from 20 years of patient data”. *J Lab Precis Med*. 2018 Abr;3(35). Doi: 10.21037/jlpm.2018.03.12
2. Bourque PR, Breiner A, Moher D, Brooks J, Hegen H, Deisenhammer F, et. al. Adult CSF total protein: Higher upper reference limits should be considered worldwide. A web-based survey. *J Neurol Sci*. 2019 Ene 15 [citado: 08/02/2020];396:48-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.10.033>
3. Bourque PR, Brooks J, Warman-Chardon J, Breiner A. Cerebrospinal fluid total protein in Guillain-Barré syndrome variants: correlations with clinical category, severity, and electrophysiology. *J Neurol*. 2019 Nov;267(8). Doi: 10.1007/s00415-019-09634-0
4. Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S, et al. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2006 Oct;13(9):913-22. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01493.x
5. Breiner A, Bourque PR, Allen JA. Updated Cerebrospinal Fluid Total Protein Reference Values Improve CIDP Diagnosis. *Muscle Nerve*. 2019 Abr;60(9):180-3. Doi: 10.1002/mus.26488
6. McCudden CR, Brooks J, Figurado P, Bourque PR. Cerebrospinal fluid total protein reference intervals derived from 20 years of patient data. *Clin Chem*. 2017 Dic [citado: 08/02/2020];63(12):1856-65. Disponible en: <https://academic.oup.com/clinchem/article/63/12/1856/5612767>
7. Bourque PR, Brooks J, Warman-Chardon J, Hegen H, Deisenhammer F, McCudden ChR. Dataset for worldwide survey of cerebrospinal total protein upper reference values. *Data Brief*. 2019 Abr;23:103760. Doi: 10.1016/j.dib.2019.103760
8. Daroff RB, Bradley WG, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. *Bradley's neurology in clinical practice*. t. 2, 7 ed. London: Elsevier; 2016.
9. Hühmer 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 Feb [citado: 12/02/2020];22(1-2):3-26. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/dm/2006/158797.pdf>
10. González-Quevedo A, Fernández-Carriera R, León-Ortiz MM, González-García S, Vicente-Valdés I. Electroforesis de proteínas del líquido cefalorraquídeo normal en niños y adultos. Rev Mex Neuroci. 2008 May-Jun [citado: 12/02/2020];9(3):242-7. Disponible en: <http://previous.revmexneurociencia.com/wp-content/uploads/2014/06/Nm083-12-erratum.pdf>
11. Hegen H, Auer M, Zeileis A, Deisenhammer F. Upper reference limits for cerebrospinal fluid total protein and albumin quotient based on a large cohort of control patients: implications for increased clinical specificity. Clin Chem Lab Med. 2016 Feb;54(2):285-92. Doi: 10.1515/cclm-2015-0253
12. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol Chem. 1951;193(1):265-75.
13. Grisold, W. Editorial for adult CSF total protein: Higher upper reference limits should be considered worldwide. A web-based survey. J Neurol Sci. J Neurol Sci. 2019 Feb;397:181-2. Doi: 10.1016/j.jns.2018.10.030
14. Biou D, Benoist JF, Nguyen-Thi C, Huong X, Morel P, Marchand M. Cerebrospinal fluid protein concentrations in children: age-related values in patients without disorders of the central nervous system. Clin Chem. 2000;46(3):399-403. Doi: 10.1093/clinchem/46.3.399
15. Wong M, Schlaggar BL, Buller RS, Storch GA, Landt M. Cerebrospinal fluid protein concentration in pediatric patients: defining clinically relevant reference values. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000 Sep;154(8):827-31. Doi: 10.1001/archpedi.154.8.827
16. Renuart AJ, Mistry RD, Avery RA, Licht DJ, Seiden JA, Huh JW, et al. Reference range for cerebrospinal fluid protein concentration in children and adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011 Jul;165(7):671-3. Doi: 10.1001/archpediatrics.2011.89
17. Kahlmann V, Roodbol J, van Leeuwen N, Ramakers CRB, van Pelt D, Neuteboom RF, et al. Validated age-specific reference values for CSF total protein levels in children. Eur J Paediatr Neurol. 2017 Apr 08;21:654-60. Doi: 10.1016/j.ejpn.2017.03.006
18. Breebaart K, Becker H, Jongebloed FA. Investigation of reference values of components of cerebrospinal fluid. J Clin Chem Clin Biochem. 1978 Jun [citado: 18/10/2019];16:561-5. Disponible en: <https://edoc.hu-berlin.de/bitstream/handle/18452/10763/18.pdf?sequence=1>
19. Dufour-Rainfray D, Beaufils E, Vourc'h P, Vierron E, Mereghetti L, Gendrot C, et al. Total protein level in cerebrospinal fluid is stable in elderly adults. J Am Geriatr Soc. 2013 [citado:

18/10/2019];61:1819-21.

Disponible

en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jgs.12489>

20. Thomson J, Sucharew H, Cruz AT, Nigrovic LE, Freedman SB, Garro, AC, et al. Cerebrospinal Fluid Reference Values for Young Infants Undergoing Lumbar Puncture. *Pediatrics*. 2018 Feb;141(3):e20173405. Doi: 10.1542/peds.2017-3405

21. Noureldein M, Mardare R, Pickard J, Shing HL, Eisenhut M. Cerebrospinal fluid protein and glucose levels in neonates with a systemic inflammatory response without meningitis. *Fluids Barriers CNS*. 2018 Mar 14;15(1). Doi: 10.1186/s12987-018-0095-4.

22. Quintela T, Marcelino H, Deery MJ, Feret R, Howard J, Lilley KS, et. al. Sex-related differences in rat choroid plexus and cerebrospinal fluid: a cDNA microarray and proteomic analysis. *J Neuroendocrinol*. 2016 Ene;28(1). Doi: 10.1111/jne.12340

23. Erdó F, Denes L, de Lange E. Age-associated physiological and pathological changes at the blood-brain barrier: a review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017 Ene;37(1):4-24. Doi: 10.1177/0271678X16679420

24. Reiber H. Proteins in cerebrospinal fluid and blood: barriers, CSF flow rate and source-related dynamics. *Restor Neurol Neurosci*. 2003 Feb [citado: 20/01/2020];21(3-4):79-96. Disponible

en:

<https://pdfs.semanticscholar.org/aa0b/8213acae04cd045c992da03c73217b71fb05.pdf>

25. Garton MJ, Keir G, Vijaya Lakshmi M, Thompson EJ. Age-related changes in cerebrospinal fluid protein concentrations. *J Neurol Sci*. 1991 Jul [citado: 18/01/2020];104(1):74-80. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0022510X9190218V>

26. Breiner A, Moher D, Brooks J, Cheng W, Hegen H, Deisenhammer F, et. al. Adult CSF total protein upper reference limits should be age-partitioned and significantly higher than 0.45 g/L: a systematic review. *J Neurol*. 2019 Ene;266(12):616-24. Doi: 10.1007/s00415-018-09174-z

27. Curtis KS. Estrogen and the central control of body fluid balance. *Physiol Behav*. 2009 Abr;97(2):180-92. Doi: 10.1016/j.physbeh.2009.02.027

28. Salas Rubio JH. Neurocirugía. Diez temas fundamentales. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2020.

29. Chen CP, Chen RL, Preston JE. The influence of cerebrospinal fluid turnover on age-related changes in cerebrospinal fluid protein concentrations. *Neurosci Lett*. 2010 Jun;476(3):138-41. Doi: 10.1016/j.neulet.2010.04.015

30. Bhattacharya C. A simple method of resolution of a distribution into Gaussian components. *Biometrics*. 1967 Mar [citado: 18/02/2020];23(1):115-35. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/2528285>

Conflictos de intereses

No existen conflictos de interés en ninguno de los autores de este informe científico.

Contribución de autoría

Mélany Betancourt Loza. Análisis estadístico formal, interpretación de los datos y redacción del documento original, elaboración de las figuras y tablas.

Marisol Peña Sánchez. Conceptualización del estudio, obtención de los datos.

María Caridad Menéndez Sainz. Recepción, almacenamiento y ejecución de la técnica.

Isabel Fernández Almira. Recepción, almacenamiento y ejecución de la técnica.

Alina González Quevedo Monteagudo. Conceptualización del estudio, revisión del documento final.