

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y DERMATOLOGÍA




**BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN EN LÍQUIDO
CEFALORRAQUÍDEO Y SANGRE PARA EL
DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS INFECCIOSAS**

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR
JUAN FRANCISCO CUADROS MUÑOZ
PARA OPTAR AL TÍTULO DE
DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
MÁLAGA - 2017



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Juan Francisco Cuadros Muñoz

 <http://orcid.org/0000-0001-7136-3712>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



D. JOSÉ DIEGO SANTOTORIBIO CAMACHO, Doctor en Medicina y Cirugía, Médico Especialista en Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Puerto Real, Profesor Asociado del Departamento de Biomedicina, Biotecnología y Salud Pública de la Universidad de Cádiz,

Dña. NATALIA GARCÍA CASARES, Doctora en Medicina y Cirugía, Médico Especialista en Neurología. Profesora en el Departamento de Medicina y Dermatología de la Universidad de Málaga,

CERTIFICAN:

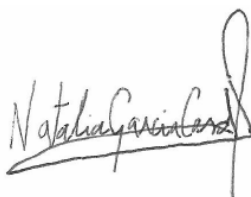
Que D. JUAN FRANCISCO CUADROS MUÑOZ, Licenciado en Ciencias Químicas, ha realizado bajo su dirección en la Unidad de Gestión Clínica de los Laboratorios Clínicos del Hospital Universitario Puerto Real, el trabajo de investigación titulado: “**BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO Y SANGRE PARA EL DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS INFECCIOSAS**”, reuniendo las condiciones necesarias para optar al grado de Doctor.

Puerto Real, a 12 de Enero de 2017.

Los Directores:



Fdo.: Dr. José Diego Santotoribio Camacho



Fdo.: Dra. Natalia García Casares

El Doctorando:



Fdo.: Juan Francisco Cuadros Muñoz

A mis padres Juan Antonio y Misericordia.

A mis hermanos Roberto y María del Carmen.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todo el personal facultativo y técnico, de la Unidad Gestión Clínica Laboratorios Clínicos del Hospital Universitario Puerto Real, su colaboración indispensable para la elaboración de esta tesis.

A mis Directores, el Dr. José Diego Santotoribio Camacho y la Dra. Natalia García Casares, por su apoyo técnico y científico, por el tiempo invertido en la corrección de este trabajo y por haberme transmitido su vocación investigadora.

ABREVIATURAS

ABC	Área bajo la curva de eficacia diagnóstica
ADA	Adenosina desaminasa
BHE	Barrera hematoencefálica
cel	Células
CID	Coagulación intravascular diseminada
cm	Centímetros
COR	Características operativas para el receptor
dL	Decilitros
DS	Desviación estándar
FSC	Flujo sanguíneo cerebral
g	Gramos
HEC	Hipertensión endocraneal
HSA	Hemorragia subaracnoidea
IgG	Inmunoglobulina G
kg	Kilogramos
L	Litros
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LDH	Lactato deshidrogenasa
LES	Lupus eritematoso sistémico
mg	Miligramos
mL	Mililitros
mm ³	Milímetros cúbicos
mmHg	Milímetros de mercurio

mmol	Milimoles
MN	Leucocitos mononucleares
NSE	Enolasa neuronal específica
p	Significación estadística
PCR	Proteína C reactiva
PCT	Procalcitonina
PIC	Presión intracraneal
PL	Punción lumbar
PMN	Leucocitos polimorfonucleares
PT	Proteínas totales
RI	Rango intercuartílico
RM	Resonancia magnética
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio agudo
SNC	Sistema Nervioso Central
SVP	Sangre Venosa Periférica
TAC	Tomografía Axial Computarizada
U	Unidades
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UI	Unidades Internacionales
VEB	Virus de Epstein-Barr
VHS	Virus herpes simple
VSG	Velocidad de sedimentación globular

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	pg. 14
1.1. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL..	pg. 16
1.1.1. ENCÉFALO	
1.1.2. MÉDULA ESPINAL	
1.2. FISIOLÓGÍA DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO.....	pg. 24
1.2.1. FORMACIÓN Y REGULACIÓN DEL LCR	
1.2.2. FUNCIONES DEL LCR	
1.2.3. COMPOSICIÓN DEL LCR	
1.3. MENINGITIS.....	pg. 29
1.3.1. ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN	
1.3.2. DIAGNÓSTICO	
1.3.2.1. Anamnesis	
1.3.2.2. Exploración física	
1.3.2.3. Pruebas complementarias	
1.3.3. TRATAMIENTO	
1.3.3.1. Tratamiento de la meningitis bacteriana	
1.3.3.2. Tratamiento de la meningitis vírica	
1.4. BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN.....	pg. 44
1.4.1. LDH	
1.4.2. PCR	
1.4.3. PCT	
1.4.4. Ferritina	
1.5. ESTUDIO DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO.....	pg. 50

1.5.1. RECOGIDA Y PROCESAMIENTO DEL LCR	
1.5.2. EXAMEN MACROSCÓPICO	
1.5.3. RECUENTO CELULAR	
1.5.4. BIOQUÍMICA DEL LCR	
1.5.4.1. Glucosa	
1.5.4.2. PT	
1.5.4.3. ADA	
1.5.4.4. LDH	
1.5.4.5. PCR	
1.5.4.6. PCT	
1.5.4.7. Ferritina	
1.5.4.9. Otros biomarcadores	
1.5.5. ESTUDIO MICROBIOLÓGICO Y ANATOMOPATOLÓGICO	
1.5.5.1. Estudio microbiológico	
1.5.5.2. Estudio anatomopatológico (Citología de LCR)	
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	pg. 72
2.1. JUSTIFICACIÓN.....	pg. 73
2.2 HIPÓTESIS.....	pg. 74
2.3. OBJETIVOS.....	pg. 75
2.3.1. OBJETIVOS PRIMARIOS	
2.3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	

3. MATERIAL Y MÉTODO.....	pg. 77
3.1. DISEÑO.....	pg. 78
3.2. PACIENTES.....	pg. 78
3.2.1. Criterios de inclusión	
3.2.2. Criterios de exclusión	
3.3. MÉTODO.....	pg. 79
3.3.1. Obtención de las muestras	
3.3.2. Análisis de las muestras	
3.3.3. Recogida de datos de la historia clínica del paciente	
3.3.4. Clasificación de los pacientes	
3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	pg. 83
4. RESULTADOS.....	pg. 85
4.1. PACIENTES.....	pg. 86
4.2. DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES Y SU ASOCIACIÓN CON LA EDAD Y EL SEXO.....	pg. 87
4.3. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	pg. 88
4.3.1. BIOMARCADORES EN LCR	
4.3.2. BIOMARCADORES EN SVP	
4.4. TEST DE ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA.....	pg. 94
4.4.1. CORRELACIÓN ENTRE LOS BIOMARCADORES	
4.4.2. ASOCIACIÓN ENTRE LOS BIOMARCADORES Y EL DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS	

4.5. ANÁLISIS DE CURVAS COR DE EFICACIA DIAGNÓSTICA.....	pg. 98
4.5.1. EXACTITUD PARA EL DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS INFECCIOSA	
4.5.2. EXACTITUD PARA DIFERENCIAR MENINGITIS BACTERIANAS DE VÍRICAS	
5. DISCUSIÓN.....	pg. 113
5.1. DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS INFECCIOSA.....	pg. 114
5.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE MENINGITIS BACTERIANA Y VÍRICA.....	pg. 118
6. CONCLUSIONES.....	pg. 125
7. ÍNDICE DE TABLAS.....	pg. 128
8. ÍNDICE DE FIGURAS.....	pg. 133
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	pg. 136
10. PUBLICACIONES.....	pg. 152

1

INTRODUCCIÓN

La meningitis bacteriana sigue siendo una de las causas importantes de morbilidad y mortalidad, sobre todo en los niños. La diferenciación rápida entre meningitis bacteriana y aséptica y la necesidad de tratamiento antibiótico inmediato en el primer caso, es crucial en el pronóstico de estos pacientes.

El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido por punción lumbar (PL) se utiliza como prueba diagnóstica precoz de las meningitis.

Se realizan tres tipos de análisis de LCR: bioquímico, microbiológico y citológico/anatomopatológico. El citológico informa de la presencia de células malignas en LCR y es útil para el diagnóstico de neoplasias. En cuanto al análisis microbiológico, la tinción de Gram en LCR presenta baja sensibilidad para el diagnóstico de meningitis bacteriana y los cultivos de LCR pueden tardar varios días en obtener resultados, en cambio, el estudio bioquímico de LCR es una prueba precoz muy importante para el diagnóstico diferencial de las meningitis.

El estudio bioquímico de LCR consta de dos partes: recuento celular y análisis bioquímico. En el recuento celular se realiza recuento de leucocitos y hematíes y recuento diferencial de leucocitos: porcentaje de leucocitos mononucleares (MN) y polimorfonucleares (PMN). En el análisis bioquímico las magnitudes que se determinan habitualmente en LCR son: glucosa, proteínas totales (PT), lactato deshidrogenasa (LDH), lactato y adenosina desaminasa (ADA).

Aunque existen un gran número de trabajos publicados sobre el análisis bioquímico de LCR, estos trabajos se limitan a un número reducido de

marcadores, siendo muy escasos los trabajos que realizan análisis multivariantes con un gran número de magnitudes determinadas en LCR y sangre venosa periférica (SVP).

1.1. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El Sistema Nervioso Central (SNC) es una estructura extraordinariamente compleja que recoge millones de estímulos por segundo y que procesa y memoriza continuamente, adaptando las respuestas del cuerpo a las condiciones internas o externas. Está constituido por unos 100 billones de células nerviosas denominadas neuronas¹. Estas neuronas se comunican entre sí con el fin de transmitir los distintos impulsos nerviosos de una célula a otra y a las distintas partes del organismo, creando un complejo entramado de vías nerviosas.

El SNC tiene dos estructuras principales: el encéfalo y la médula espinal² que se encargan de controlar todas las funciones del organismo.

1.1.1. ENCÉFALO

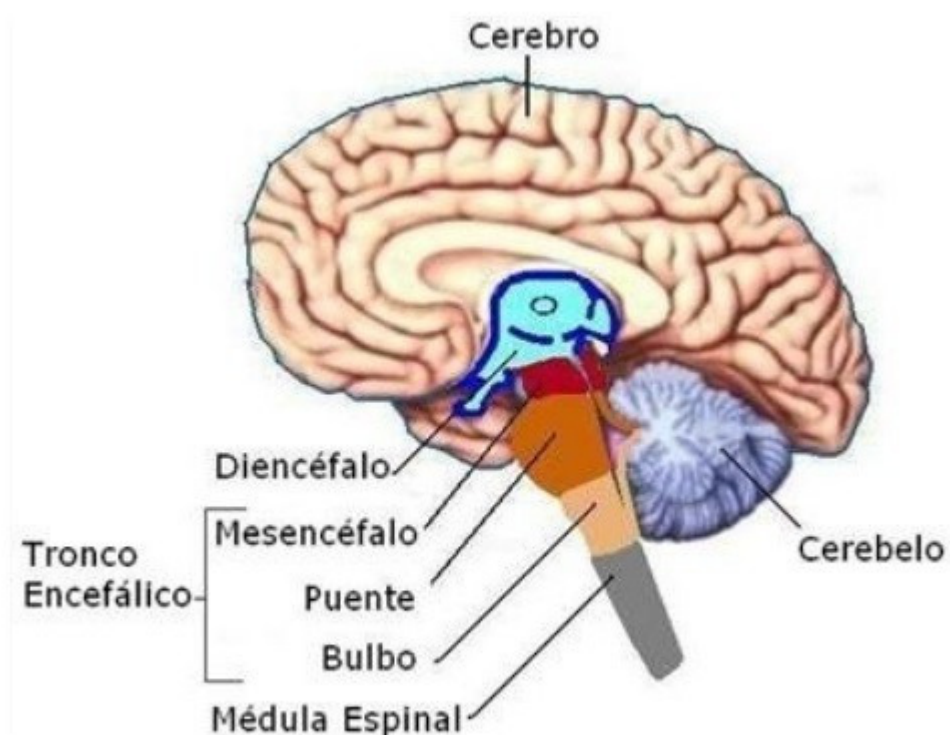
El encéfalo se divide en tres partes³ (figura 1.1):

- a) Prosencéfalo o encéfalo anterior que a su vez está dividido en dos regiones:
 - Telencéfalo o cerebro que constituye la mayor parte del encéfalo.
 - Diencefalo: tálamo e hipotálamo.
- b) Mesencefalo o encéfalo medio.

c) Rombencéfalo o encéfalo posterior que comprende tres partes:

- Metencéfalo o Cerebelo.
- Mielencéfalo o Bulbo raquídeo.
- Protuberancia o Puente de Varolio.

Figura 1.1 Partes del encéfalo. (psicologiaymente.net/neurociencias/partes-cerebro-humano).



El cerebro es la parte más voluminosa del encéfalo y se encuentra situado en el interior del cráneo. Es el lugar en donde llegan las señales procedentes de los órganos de los sentidos, de las terminaciones nerviosas nociceptivas y propioceptivas. El cerebro procesa toda la información

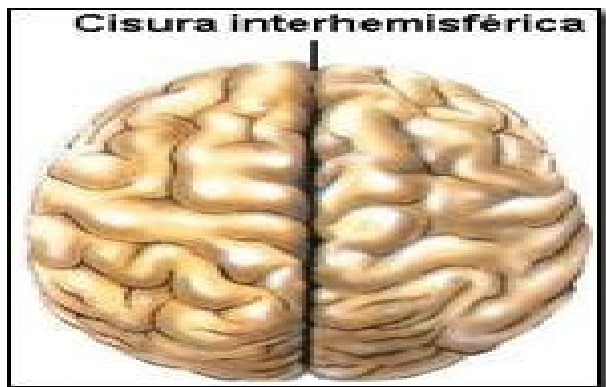
procedente del exterior y del interior del cuerpo y las almacena como recuerdos. Aunque el cerebro sólo supone un 2% del peso del cuerpo, su actividad metabólica es tan elevada que consume el 20% del oxígeno⁴.

El cerebro se divide en dos hemisferios derecho e izquierdo (figura 1.2), separados por un surco central llamado cisura longitudinal o interhemisférica (figura 1.3) pero unidos por su parte inferior por un haz de fibras nerviosas de unos 10 cm llamado cuerpo calloso que permite la comunicación entre ambos. Los hemisferios suponen cerca del 85% del peso cerebral y su gran superficie y su complejo desarrollo justifican el nivel superior de inteligencia del hombre si se compara con el de otros animales.

Figura 1.2 Hemisferios cerebrales y cuerpo calloso.
(www.medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/8753.htm).

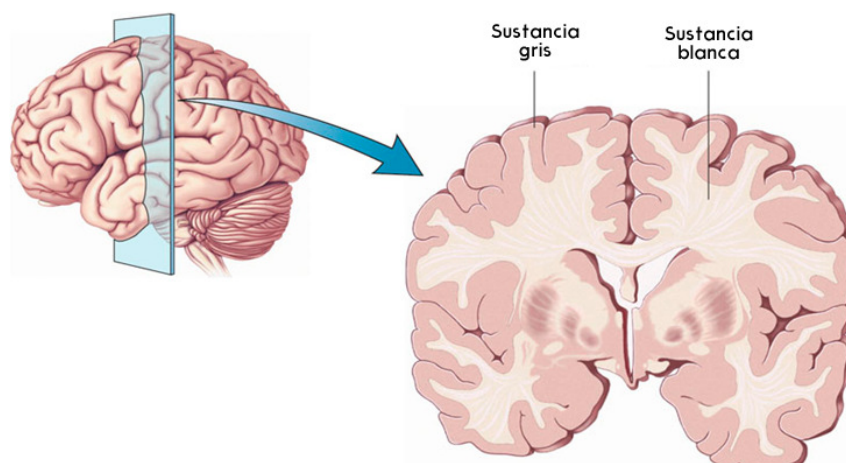


Figura 1.3 Cisura interhemisférica del cerebro.
([www.http://biologiapuntocom.blogspot.com.es/2013/04/sistema-nervioso.html](http://biologiapuntocom.blogspot.com.es/2013/04/sistema-nervioso.html)).



En cada hemisferio se distinguen: la sustancia gris o corteza cerebral, formada por cuerpos neuronales que no poseen mielina y la sustancia blanca, más interna, constituida sobre todo por fibras nerviosas recubiertas de mielina que llegan a la corteza.

Figura 1.4 Sustancia gris y blanca cerebral. (www.curiosoando.com/que-es-la-sustancia-gris).



Debido a los numerosos pliegues que presenta, la superficie cerebral es unas 30 veces mayor que la superficie del cráneo⁵. Estos pliegues forman las circunvoluciones cerebrales y existen 3 cisuras (de Rolando, de Silvio y parieto-occipital) que separan los hemisferios cerebrales en cuatro lóbulos visibles: frontal, parietal, temporal y occipital y uno oculto: ínsula (figura 1.5).

a) Lóbulo occipital: situado en la parte posterior del encéfalo. En él se reciben y analizan las informaciones visuales.

b) Lóbulo temporal: interviene en la memoria, el lenguaje y sensaciones auditivas.

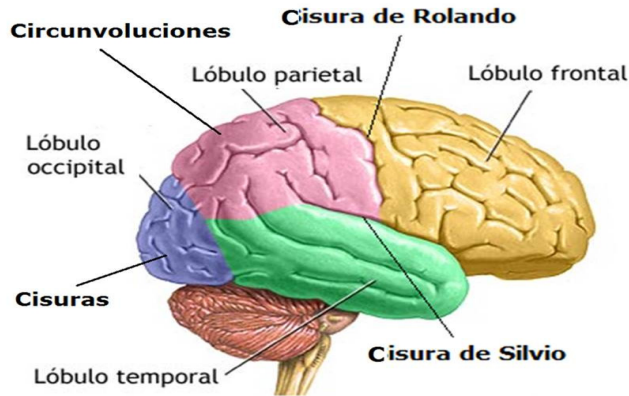
c) Lóbulo frontal: es el más voluminoso y se sitúa en la parte más anterior del encéfalo. Interviene en las características de la personalidad, la inteligencia, el lenguaje, la escritura y los movimientos voluntarios.

d) Lóbulo parietal: interviene en la identificación de objetos y las relaciones espaciales (dónde está situado el cuerpo en relación con los objetos de alrededor). Asimismo, se asocia con la interpretación del dolor y del tacto.

e) Ínsula: desempeña un papel importante en varias funciones relacionada con las emociones y la regulación de la homeostasis del cuerpo.

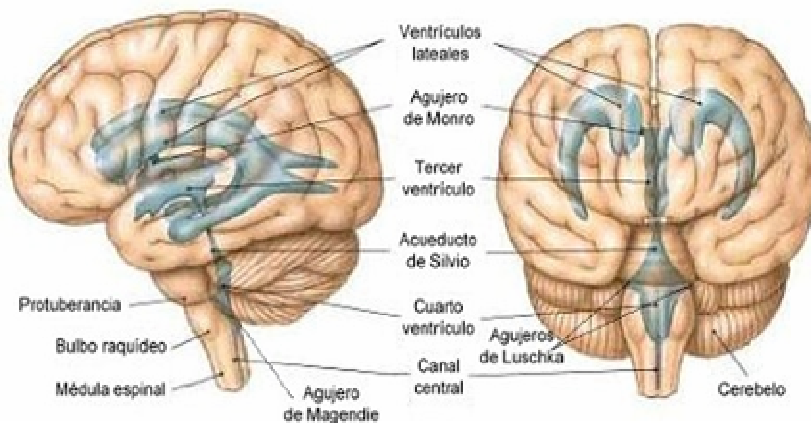
Figura 1.5 Lóbulos y cisuras del cerebro.

(www.seminariodefundamentacion.wordpress.com/2014/03/26/sistema-nervioso-central-y-sus-funciones).



Asimismo, en el cerebro existen cuatro estructuras anatómicas que se comunican entre sí denominadas **ventrículos** en los cuales se forma y circula el LCR (figura 1.6).

Figura 1.6 Ventrículos cerebrales (www.clinica-unr.com.ar/2015-web/Especiales/56/Especiales_56_Pag_1.htm).

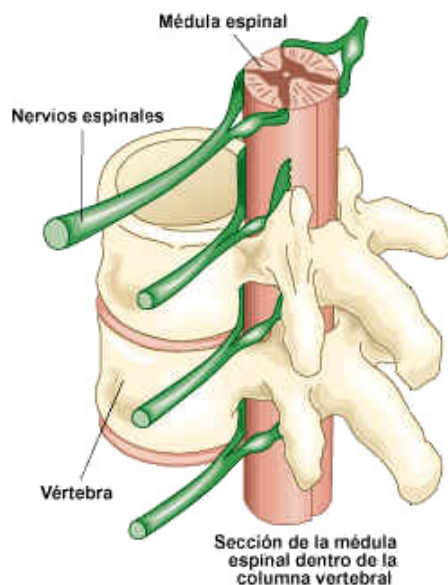


1.1.2. MÉDULA ESPINAL

La médula espinal es un cordón constituido por fibras nerviosas, de color blanquecino y cilíndrico situado en el interior de la columna vertebral. Su función más importante es conducir, mediante las vías nerviosas que la forman, la información de las sensaciones desde todo el organismo hasta el cerebro y los impulsos nerviosos que llevan las respuestas, desde el cerebro a los músculos.

Figura 1.7 Médula espinal

(agrega.educacion.es/repositorio/14062013/46/es_2013061412_9103939/SistemaNervioso/mdula_espinal.html).

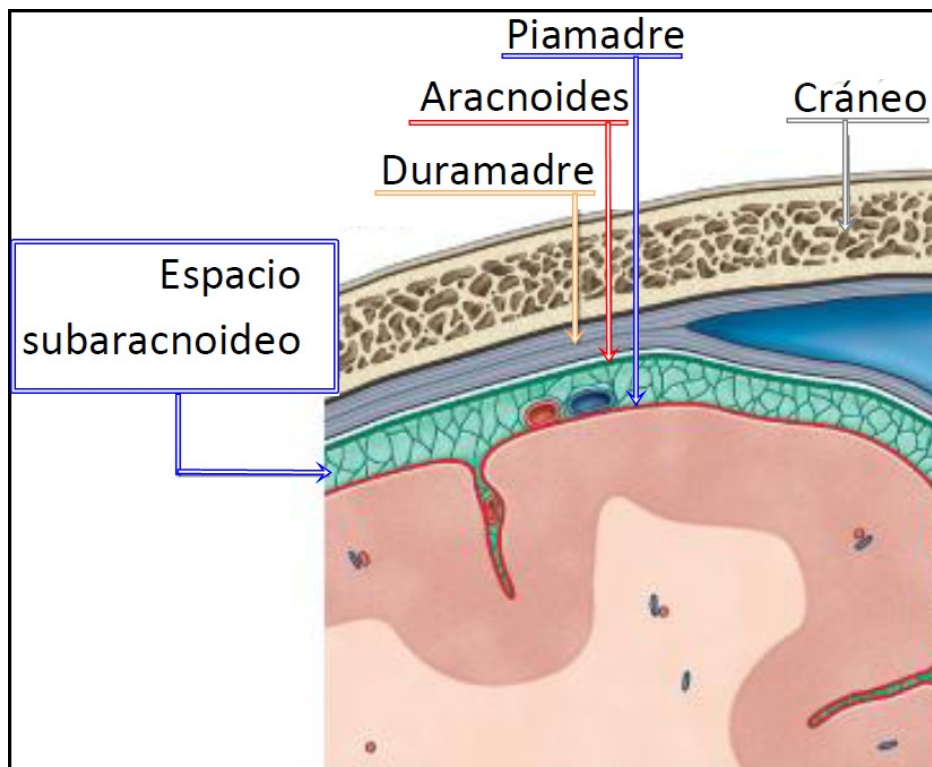


Todo el eje formado por el encéfalo y la médula espinal está protegido por estructuras óseas (cráneo y columna vertebral) y por tres capas de

membranas denominadas meninges. De afuera hacia adentro, las meninges se denominan duramadre, aracnoides y piamadre^{6,7}.

Entre las meninges existen tres espacios denominados epidural, subdural y subaracnoideo. Éste último se dispone entre la aracnoides y la piamadre y es el que contiene el LCR⁸ (figura 1.8).

Figura 1.8 Estructura de las meninges.
(www.our-brain.blogspot.com.es/2012/08/meninges.html).



1.2. FISIOLÓGÍA DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

1.2.1. FORMACIÓN Y REGULACIÓN DEL LCR

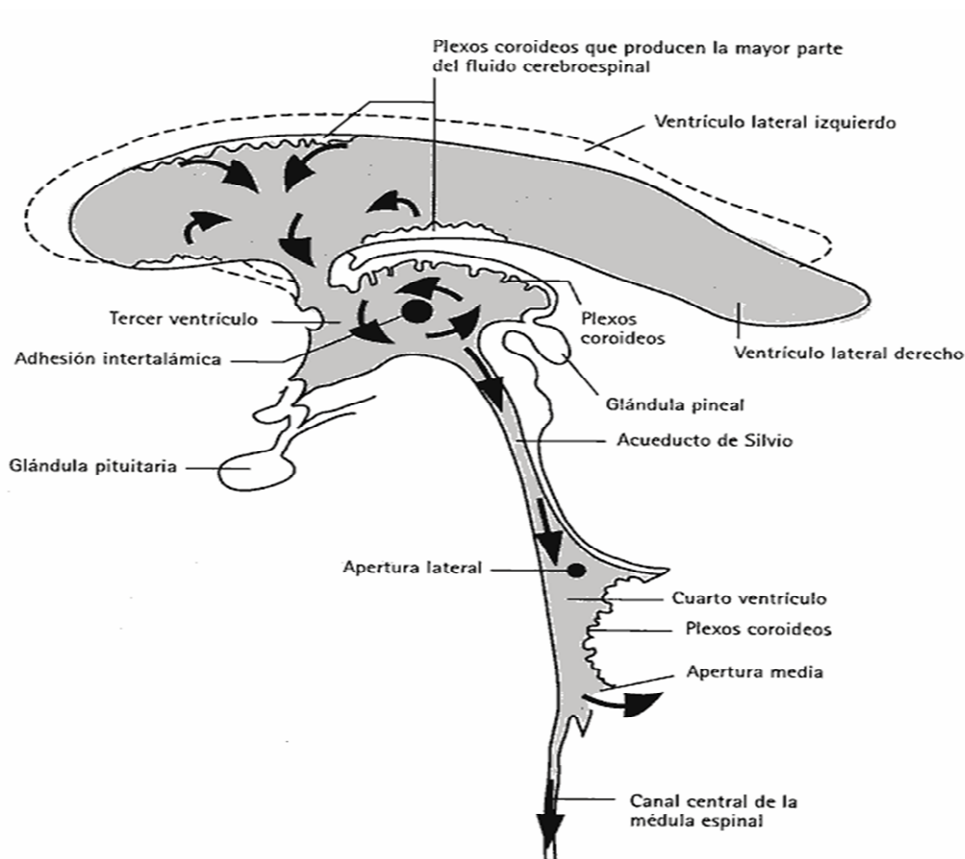
El líquido cefalorraquídeo (LCR) o líquido cerebroespinal (LCE) es un líquido claro e incoloro que se localiza principalmente en los cuatro ventrículos cerebrales y en el espacio subaracnoideo.

El LCR es producido en un 70% en unos entramados vasculares denominados plexos coroideos que se encuentran en los ventrículos cerebrales. Se produce mediante un proceso combinado de secreción activa de los vasos sanguíneos del SNC y de ultrafiltración del plasma. El 30% restante se forma en las células endoteliales (células que revisten las cavidades del encéfalo y el conducto central de la médula espinal) y en los espacios subaracnoideos⁹.

El LCR fluye desde los ventrículos laterales, accede al tercer ventrículo a través del agujero de Monro y desde éste se dirige al cuarto ventrículo por el acueducto de Silvio. Desde allí el LCR alcanza el espacio subaracnoideo a través de las aberturas situadas lateralmente (agujeros de Luschka) y centralmente (el agujero de Magendie)¹⁰.

En el espacio subaracnoideo, el LCR circula en dos sentidos (figura 1.9): hacia arriba por los ventrículos cerebrales y hacia abajo por el canal medular central.

Figura 1.9 Circulación del LCR
(www.concienciadeser.es/Craneosacral/web1_varios/medula.html).



Finalmente, el LCR es reabsorbido hacia la sangre a través de las vellosidades subaracnoideas de los senos venosos del cerebro. En condiciones normales, el LCR se reabsorbe tan rápido como se forma en los plexos coroideos, lo cual hace que la presión se mantenga constante.

Si la reabsorción es impedida por alguna causa como meningitis o hemorragia subaracnoidea (HSA), se origina una acumulación de líquido (hidrocefalia)^{11,12} y un aumento de la presión intracraneal (PIC) que puede causar daño cerebral, retraso mental o incluso, la muerte del paciente.

En el adulto, el volumen total de LCR oscila entre 90 y 150 mL mientras que en el recién nacido estas cifras oscilan entre 10 y 60 mL¹³.

Cada día se producen aproximadamente unos 500 mL de LCR, con un recambio aproximado de unas tres veces por día. Una producción excesiva origina un aumento en la presión hidrostática que puede causar problemas en su obtención. En condiciones normales, la presión del LCR en adultos está entre 70-180 mm Hg y en niños entre 10-100 mm Hg¹⁴.

1.2.2. FUNCIONES DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Las principales funciones del LCR¹⁵ son las siguientes:

- a) Protección de los órganos nerviosos centrales contra las deformaciones mecánicas evitando lesiones por movimientos.
- b) Mantenimiento de la PIC mediante compensación de los cambios en el volumen de sangre intracraneal.
- c) Medio de transporte de los nutrientes del SNC.
- d) Canal excretor para productos metabólicos de desecho del SNC.
- e) Medio de defensa contra agentes patógenos.

El estudio del LCR tiene gran importancia para el diagnóstico y seguimiento de diversas enfermedades tales como:

- a) Infecciones del SNC:
 - Meningitis infecciosas.

- Encefalitis infecciosas.
- Abscesos cerebrales.
- Neurosífilis.
- Enfermedad de Creutzfeld-Jakob.
- Toxoplasmosis.

b) Accidente vascular cerebral:

- HSA.
- Hemorragia intracerebral.

c) Procesos neoplásicos:

- Tumores cerebrales.
- Linfomas.

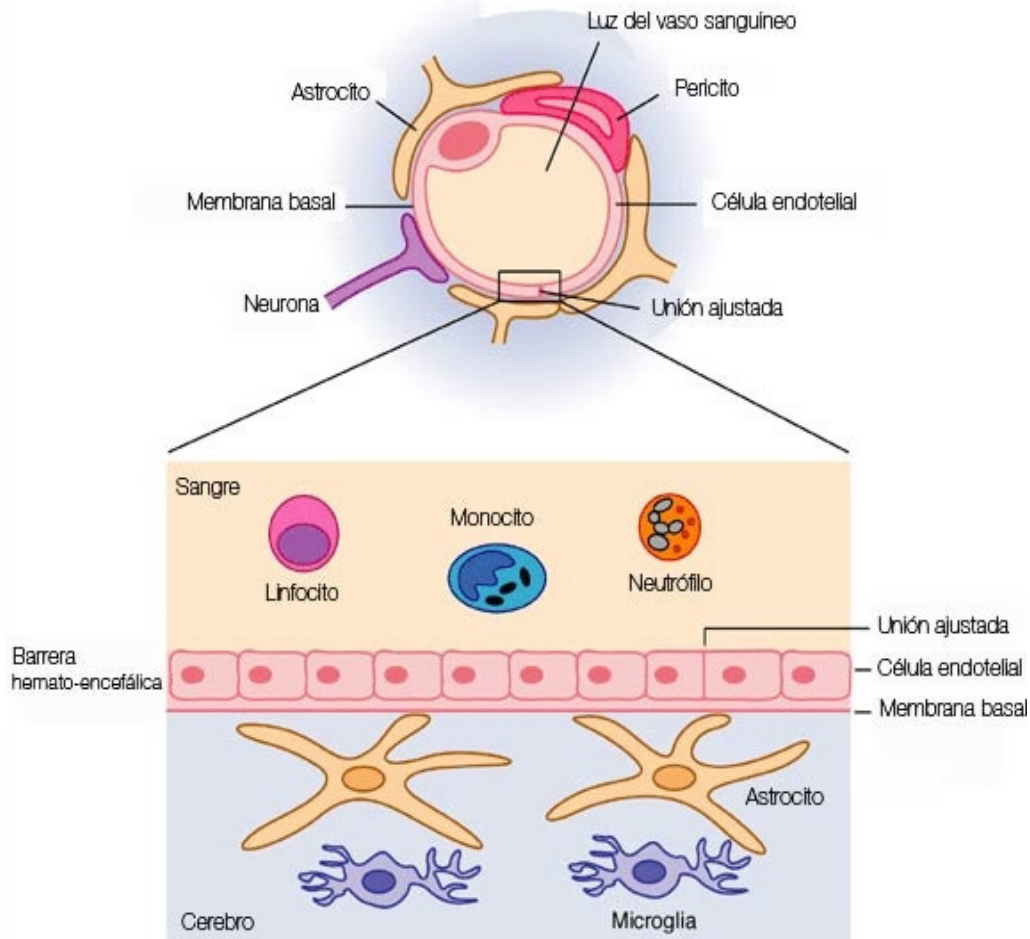
d) Enfermedades desmielinizantes:

- Esclerosis múltiple.
- Síndrome de Guillain-Barré.

1.2.3. COMPOSICIÓN DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

El LCR se diferencia de los fluidos serosos y sinoviales en la permeabilidad selectiva de las membranas y tejidos adyacentes. Esto se denomina barrera hematoencefálica (BHE) (figura 1.10). Esta barrera protege al SNC de toxinas, bacterias y virus. Además, mantiene aislado al SNC de los cambios transitorios que suceden en la composición de la sangre.

Figura 1.10 La barrera hematoencefálica
(www.guiasdeneuro.com/barrera-hematoencefalica/?lang=en).



Existe un transporte activo entre la sangre, LCR y cerebro, en ambas direcciones, lo que da lugar a que el LCR tenga una composición marcadamente diferente de la del plasma aunque las osmolalidades de ambos líquidos sean muy parecidas.

El LCR está compuesto principalmente por agua (99%)¹⁶, sodio, potasio, cloruro, calcio, magnesio, sales inorgánicas y componentes orgánicos como la glucosa. Electrolitos como el magnesio y el cloruro están más concentrados en

el LCR que en el plasma, mientras que otros como la glucosa y la urea están menos concentrados.

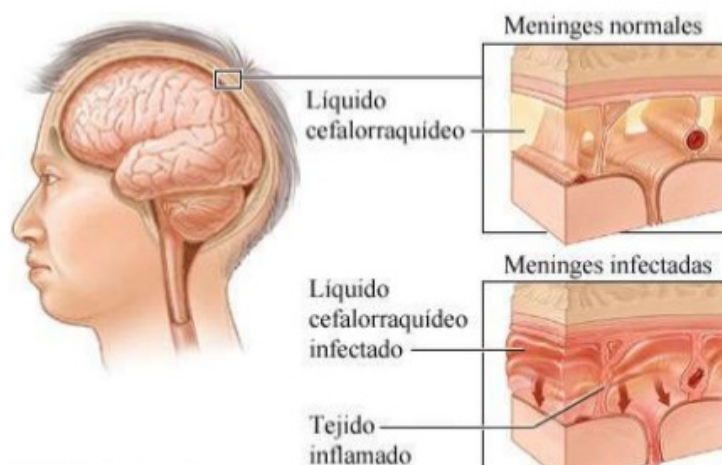
Tabla 1.1 Composición y pH del LCR.

Contenido de agua	99%
pH	7,3
Glucosa	40-70 mg/dL (<60% del valor en plasma)
PT	15-45 mg/dL (<0,07% del valor en plasma)
Sodio	≥ plasma
Potasio	<70% del valor en plasma
Cloruro	>21% del valor en plasma
Calcio	<50% del valor en plasma
Magnesio	>50% del valor en plasma
Urea	<80% del valor en plasma

1.3. MENINGITIS

La meningitis es un proceso inflamatorio que afecta a las meninges y es causado por diferentes etiologías, siendo la más frecuente la infecciosa.

Figura 1.11 Meninges normales e infectadas
(es.slideshare.net/Stephanie114/meningitis-bacteriana-32612884).



Un 80% de los casos de meningitis ocurren en la infancia, especialmente en niños menores de 10 años¹⁷. En los últimos años, con la introducción de nuevas vacunas frente a los gérmenes causales más frecuentes (*Haemophilus influenzae b*, *Neisseria meningitidis C* y *Streptococcus pneumoniae*)¹⁸ y con el desarrollo de antibióticos más potentes y con buena penetración hematoencefálica, ha disminuido la incidencia y ha mejorado el pronóstico de la infección, pero las secuelas y la mortalidad no han sufrido grandes cambios.

1.3.1. ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Principalmente, la causa de la meningitis es debido a una infección. Sin embargo, son muchísimos los gérmenes existentes en el medio capaces de llegar a las meninges y producir daño en mayor o menor medida. Los

principales responsables de ella son los virus o bacterias y en raras ocasiones es por otros organismos. Las causas más comunes de meningitis son las infecciones virales. Estas infecciones generalmente mejoran sin tratamiento. Sin embargo, las infecciones meningíticas bacterianas son extremadamente graves. Pueden provocar la muerte o daño cerebral incluso con tratamiento.

En adultos, el *Streptococcus pneumoniae* o neumococo es el agente etiológico más frecuente (aproximadamente un 50% de los casos)¹⁹; le siguen en orden de importancia el *Neisseria meningitidis* o meningococo (25%), la *Listeria monocytogenes* (10%), *Streptococcus agalactiae* y *Haemophilus influenzae* (<10%), y en pacientes con el sistema inmunitario debilitado, el hongo *Cryptococcus neoformans*.

En el periodo neonatal, las bacterias más frecuentes son *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes*²⁰. En niños mayores de 3 meses los microorganismos más frecuentes son *Neisseria meningitidis* B y *Streptococcus pneumoniae*^{20,21}, siendo actualmente *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) y meningococo C causas excepcionales por la introducción de las vacunas conjugadas frente a estas bacterias.

Las bacterias, virus u hongos causantes de la infección llegan a las meninges por vía hemática frecuentemente desde la faringe o las vías respiratorias. En ese momento se desencadena una respuesta inflamatoria mediada por citoquinas, que aumenta la permeabilidad de la BHE con lesión del endotelio capilar y necrosis tisular, elevación de la PIC que puede provocar edema cerebral, hipoxia, isquemia y lesión de las estructuras parenquimatosas

y vasculares cerebrales.

Las meningitis pueden ser clasificadas según varios criterios²²:

a) En función de las causas: se dividen en infecciosas y no infecciosas (asépticas) tal como se muestra en la tabla 1.2. Dentro de las infecciosas se pueden dividir en:

- Meningitis bacteriana.
- Meningitis tuberculosa.
- Meningitis vírica.
- Meningitis fúngica: producidas por hongos.
- Meningitis parasitaria (poco frecuentes): producidas por parásitos.

b) Según el tiempo de evolución de la enfermedad:

- Aguda: avanza rápidamente en pocas horas.
- Subaguda: empeora progresivamente a lo largo de varios días.
- Crónica: se desarrolla lentamente, durante semanas o meses y puede llegar a durar años.

Tabla 1.2 Principales causas de meningitis.

Causas infecciosas	Causas no infecciosas
<ul style="list-style-type: none"> • Bacterianas <ul style="list-style-type: none"> - Frecuentes: <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>. - Poco frecuentes: Bacilos gramnegativos, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Staphylococcus epidermidis</i>, <i>Borrelia burgdorferi</i>, <i>Treponema pallidum</i>, <i>Brucella mellitensis</i>. • Víricas: <ul style="list-style-type: none"> - Frecuentes: enterovirus, virus de la parotiditis. - Poco frecuentes: herpes simple, virus de la coriomeningitis linfocitaria. • Tuberculosas: <ul style="list-style-type: none"> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. • Fúngicas: <ul style="list-style-type: none"> <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Candida sp.</i> • Parásitos: <ul style="list-style-type: none"> <i>Toxoplasma gondii</i>, Amebas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades autoinmunes y vasculitis: <ul style="list-style-type: none"> Sarcoidosis meníngea, síndrome de Vogt Koyahagi-Harada, angeitis granulomatosa, meningitis reumatoidea, arteritis de células gigantes, LES, enfermedad de Behçet, enfermedad de Wegener, síndrome de Cogan, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, enfermedad de Guillain-Barré. • Carcinomatosis meníngea (afectación tumoral de las meninges). • Accidente vascular cerebral. • Otras: toxicidad e hipersensibilidad a fármacos, intoxicación por plomo, urémica, etc.

1.3.2. DIAGNÓSTICO

1.3.2.1. Anamnesis

La presencia de fiebre y alteración de las funciones mentales obliga a

excluir el diagnóstico de meningitis. Deben ser conocidas las situaciones de alto riesgo para meningitis como son: alcoholismo, desnutrición, traumatismo craneal, neurocirugía, exposición a enfermedad meningocócica. Si el paciente puede describir sus síntomas, tanto la cefalea, la fotofobia como la rigidez de cuello, sugieren el diagnóstico.

1.3.2.2. Exploración física

Las manifestaciones clínicas de las meningitis son diferentes según la edad del paciente; cuanto menor edad tiene, más sutil e inespecífica es la sintomatología. La clínica es aguda en la mayoría de las ocasiones y en una minoría puede ser rápidamente progresiva con mal pronóstico si no se interviene en las primeras horas.

a) Recién nacido: indistinguible de sepsis: fiebre o hipotermia, irritabilidad o letargia, rechazo de tomas, vómitos o polipnea. Es posible que presente convulsiones, parálisis de pares craneales y pausas de apnea.

b) Lactante: cursan con fiebre o febrícula, vómitos, rechazo de tomas, decaimiento, irritabilidad, quejido, alteraciones de la conciencia, convulsiones. En ocasiones rigidez de nuca. A partir de los 8-10 meses posibilidad de signos meníngeos²³:

- Signo de Kernig: dolor de espalda con la extensión pasiva de la rodilla estando los muslos flexionados.
- Signo de Brudzinski: flexión espontánea de los miembros inferiores al

flexionar pasivamente el cuello.

c) Mayores de 1 año: forma clínica clásica con fiebre elevada que cede mal con antitérmicos, cefalea, vómitos, convulsiones, rigidez de nuca y signos de irritación meníngea (Kernig y Brudzinski).

d) Adultos: Fiebre, cefalea, vómitos, signos de irritación meníngea y alteración del nivel de conciencia se presentan en más del 85% de los adultos con meningitis^{24,25}. En una amplia serie, el rango del estado de conciencia observado en la admisión fue el siguiente: alerta (17,8%), irritable o letárgico (52,1%), obnubilado (20,3%), o comatoso (9,7%)²⁶. Pueden presentarse signos de incremento agudo de la PIC que incluye pérdida de conciencia, pupilas dilatadas o con reactividad perezosa, oftalmoplejía, afectación de la función respiratoria, inestabilidad cardiovascular, posturas motoras anómalas, hiperreflexia y espasticidad.

A la infección del SNC se asocia con frecuencia neumonía (25-50%) y otitis media (33%). Las complicaciones sistémicas incluyen shock séptico (11,6%), SDRA (3,5%) y CID (8,15%)²⁷⁻³⁰. Además, cuando se trata de una infección por meningococo aparecen maculopápulas eritematosas que se asemejan al exantema vírico.

1.3.2.3. Pruebas complementarias

- Técnicas de neuroimagen

El objetivo principal del estudio por imágenes es el diagnóstico de

anormalidades estructurales graves, que contraindicarían la realización de la PL y establecerían las opciones de tratamiento de la causa primaria de la hipertensión endocraneal (HEC) (dilatación ventricular, hidrocefalia aguda, colecciones subdurales, edema cerebral masivo e infarto cerebral).

Técnicas como la Resonancia Magnética (RM) o la Tomografía Axial Computarizada (TAC) tienen gran utilidad en los pacientes gravemente enfermos³¹. De esta manera, los hallazgos en TAC pueden indicar la intervención quirúrgica en el 12% de los pacientes, generalmente con mejoría tras la intervención³².

La dilatación ventricular y aumento de los espacios subaracnoideos es un hallazgo precoz en los pacientes con meningitis bacteriana, con un incremento del volumen del LCR que es máximo en el segundo día de hospitalización, con resolución en unos días o semanas en la mayoría de los pacientes. Puede determinar incremento de la PIC.

La incidencia de edema cerebral en estudios de neuroimagen varía entre el 2% y el 60%, determinado fundamentalmente por el aumento del contenido de agua cerebral. Estudios recientes han mostrado una clara reducción en su incidencia³³, correlacionándose su presencia de forma severa y difusa con muerte precoz.

El infarto cerebral es relativamente frecuente en las meningitis bacterianas (2%-19%) y es un determinante principal de los resultados. El flujo sanguíneo cerebral (FSC) está aumentado en los estadios muy precoces de la meningitis, con un incremento asociado del volumen sanguíneo cerebral,

pudiendo ser una de las causas de HEC. En las 12-24 horas de evolución del proceso meníngeo el FSC desciende, en algunos pacientes de forma muy significativa y/o en áreas muy localizadas, siendo mayor el riesgo de lesiones neurológicas isquémicas en estos casos.

- Pruebas de laboratorio (hematología, bioquímica y microbiología)

Se pueden clasificar en análisis sanguíneos y de LCR. El estudio de LCR se detalla en el apartado 1.5. En cuanto al análisis de sangre, el hemograma puede presentar leucocitosis, en el caso de meningitis bacteriana acompañada de neutrofilia y con linfocitosis en las meningitis víricas. En la bioquímica sanguínea, tanto los reactantes de fase aguda como la PCR pueden estar elevados. Además, los pacientes con sepsis suelen presentar niveles aumentados de PCT, así como los hemocultivos pueden ser positivos.

- Anatomía Patológica

Comprende la citología de LCR y la biopsia de tejido cerebral. La citología de LCR para demostrar la presencia de células tumorales y como diagnóstico de carcinomatosis meníngea. En los casos en que es posible la biopsia de tejido cerebral, ésta aporta gran información para el diagnóstico de tumores cerebrales así como otras enfermedades como por ejemplo, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

1.3.3. TRATAMIENTO

En general, los pasos a seguir en el tratamiento de las meningitis son

monitorización del paciente, estabilización cardiovascular y respiratoria, tratamiento antibiótico adecuado y tratamiento corticoideo si procede.

Uno de los factores más importantes que contribuye al retraso en el inicio del tratamiento es la decisión de obtener imágenes de TAC antes de la realización de la PL; sin embargo, la sintomatología del enfermo permite valorar el riesgo potencial de la punción y evitar la realización de estudios TAC rutinarios; así, el paciente con síntomas leves (irritabilidad, letargia, cefalea, vómitos, rigidez de nuca) es improbable que tenga HEC y la realización de PL e inicio del tratamiento antibiótico no debería causar riesgos adicionales.

Sin embargo, la probabilidad de HEC es mucho mayor en pacientes con síntomas moderados (convulsiones, déficit focal, inconsciencia, papiledema) o severos (status convulsivo, déficit neurológico persistente, coma, herniación). En estos pacientes se debería posponer la PL, iniciar el tratamiento antibiótico y de normalización de la PIC y realizar, tan pronto como sea posible, estudios de neuroimagen.

En la mayoría de las situaciones clínicas, un tratamiento efectivo, mediante la monitorización de la PIC para dirigir el tratamiento, consigue normalizarla en 24-48 horas, lo cual permitiría la realización de la PL.

1.3.3.1. Tratamiento de la meningitis bacteriana

a) Se requiere hospitalización urgente y si la infección es grave, se recomienda el tratamiento en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

- b) Soporte vital, incluyendo oxígeno, líquidos intravenosos y apoyo nutricional debe ser iniciado en la admisión. Medidas generales como antieméticos para las náuseas y vómitos y anticonvulsivos están también recomendados.

- c) Diagnosticar la bacteria causante y conocer su sensibilidad a los antibióticos.

- d) El tratamiento antibiótico debe ser iniciado tan pronto como sea posible, preferiblemente con una demora inferior a 30-60 minutos tras establecer el diagnóstico. La sospecha etiológica es clave para el inicio precoz de dicho tratamiento. Para ello se debe considerar la edad del paciente, enfermedades de base que pueda padecer y su estado inmunitario.

En un principio, en aquellos pacientes con tinción de Gram, cultivo de LCR o pruebas de detección de antígeno negativas o no diagnósticas (o en los que se ha pospuesto la realización de la PL), el tratamiento se comienza con antibióticos empíricos (tabla 1.3) y más tarde se cambia a un antibiótico más específico, una vez que se confirma por las pruebas de laboratorio el organismo causante de la meningitis.

Tabla 1.3 Tratamiento antibiótico empírico en meningitis bacterianas (tratado.uninet.edu/c0401t06.html).

Niños

- Cefotaxima (75-100 mg/kg/6 h).
- Cefotaxima (50 mg/kg/6 h) + vancomicina (15/mg/kg/6 h).
- Ceftriaxona (100 mg/kg/24 h) + vancomicina (15 mg/kg/6 h).

Niños alérgicos a la penicilina

- Vancomicina (15 mg/kg/6 h) + aztreonam (120 mg/kg/6 h).
- Vancomicina (15 mg/kg/6 h) + cloranfenicol (100 mg/kg/6 h) en los niños vacunados contra *H. influenzae*.

Adultos

- Cefotaxima (75 mg/kg/6 h; máximo, 24g/día) + ampicilina (60 mg/kg/6 h), si se desea cubrir *L. monocytogenes*.
- Si la etiología neumocócica se considera muy improbable puede administrarse ceftriaxona (100 mg/kg/6 h; máximo, 8 g/día).

Adultos alérgicos a la penicilina

Vancomicina (15 mg/kg/12 h) + aztreonam (120 mg/kg/6 h; máximo, 8 g/día).

Cuando ya se conoce el organismo causante de la infección, se utiliza un antibiótico más específico como se muestra en la tabla 1.4.

Tabla 1.4 Antibioterapia específica en meningitis bacterianas.

ORGANISMO	ANTIBIÓTICO
<i>S. pneumoniae</i>	Cefotaxima, ampicilina, penicilina G, vancomicina
<i>N. meningitidis</i>	Penicilina G, ampicilina, cefotaxima, cloranfenicol
<i>H. influenzae</i>	Cefotaxima, ceftriaxona, ampicilina
<i>S. aureus</i> (MS)	Oxacilina
<i>S. aureus</i> (MR)	Vancomicina + Rifampicina
<i>L. monocytogenes</i>	Ampicilina, amoxicilina y gentamicina
Streptococos	Penicilina G, ampicilina
Bacilos Gram negativos	Ceftriaxona, cefotaxima, TMP-SMZ
Enterobacterias	Ceftriaxona, cefotaxima
<i>P. aeruginosa</i>	Ceftazidima
<i>S. epidermidis</i>	Vancomicina + Rifampicina
Anaerobios	Cefotaxima + metronidazol + rifampicina

Por lo general, es necesaria aproximadamente una semana de estancia hospitalaria si el paciente responde bien a los antibióticos. No obstante, para la mayoría de los pacientes puede ser adecuado un tratamiento de 10 a 14 días. Para la infección por *H. influenzae* o meningococo puede ser suficiente un tratamiento de 7 a 10 días. En el recién nacido y en las meningitis por bacilos gramnegativos, sin embargo, pueden ser necesarios tratamientos de mayor duración, por encima de 21 días³⁴.

En cualquier paciente, la duración del tratamiento debe ser decidido de manera individual, dependiendo del patógeno específico, la respuesta al tratamiento, persistencia de síntomas sistémicos o neurológicos, o la presencia

de afectación grave del sistema nervioso y lesiones parenquimatosas o extraparenquimatosas.

La repetición de la PL no es útil para determinar la retirada del tratamiento en los pacientes con buena respuesta clínica; el recuento celular, glucosa y PT del LCR se mantiene anormal en al menos el 30% de los casos después de un tratamiento curativo.

e) Tratamiento con corticoides

La rápida actividad bactericida de los antibióticos usados actualmente produce la lisis bacteriana y la liberación de fragmentos celulares proinflamatorios dentro del LCR. Este mecanismo puede incrementar inicialmente la producción local de citoquinas, empeorar la inflamación del LCR y la lesión de la BHE y exacerbar el proceso de la enfermedad. El beneficio de asociar esteroides al tratamiento antibiótico, con el objetivo de inhibir la respuesta inflamatoria inducida por citoquinas, tiene bases biológicas y ha sido justificado y documentado experimentalmente en niños^{35,36}.

Sin embargo, otros estudios indican que los beneficios del tratamiento con corticoides puede estar limitado solo a los niños con meningitis por *H. influenzae*^{37,38}.

Para los adultos con meningitis bacteriana, los beneficios de los esteroides están menos contrastados, y su uso debería ser más restringido. Los adultos que más probablemente pudieran beneficiarse son aquellos con un mayor riesgo de exacerbación de la enfermedad inducida por la bacteriolisis antibiótica (pacientes con una alta concentración bacteriana en el LCR y/o

HEC).

Esteroides como la dexametasona han demostrado su utilidad para prevenir la pérdida de la audición y otras complicaciones de la meningitis. La dosis recomendada de dexametasona es de 0.15 mg/kg cada 6 horas durante los primeros 4 días³⁹, con una primera dosis administrada preferiblemente antes de la iniciación del tratamiento antibiótico.

1.3.3.2. Tratamiento de la meningitis vírica

El tratamiento se inicia con oxígeno y fluidos intravenosos. No están indicados los antibióticos para el tratamiento de la meningitis viral.

Estos pacientes necesitan reposo en cama, líquidos intravenosos, analgésicos para el dolor de cabeza y antieméticos para náuseas y vómitos.

Una vez que se diagnostica e identifica el virus causante de la infección se pueden administrar medicamentos antivirales. El aciclovir se considera beneficioso en el tratamiento de infecciones virales por herpes, pero sólo si se da muy temprano en el curso de la infección. Ganciclovir es eficaz para citomegalovirus (CMV)⁴⁰.

La recuperación tiene lugar generalmente dentro de una o dos semanas aunque las secuelas, consistentes en debilidad, espasmo muscular, insomnio y cambios de la personalidad pueden durar hasta un año. No obstante, la recuperación suele ser completa.

1.4. BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN

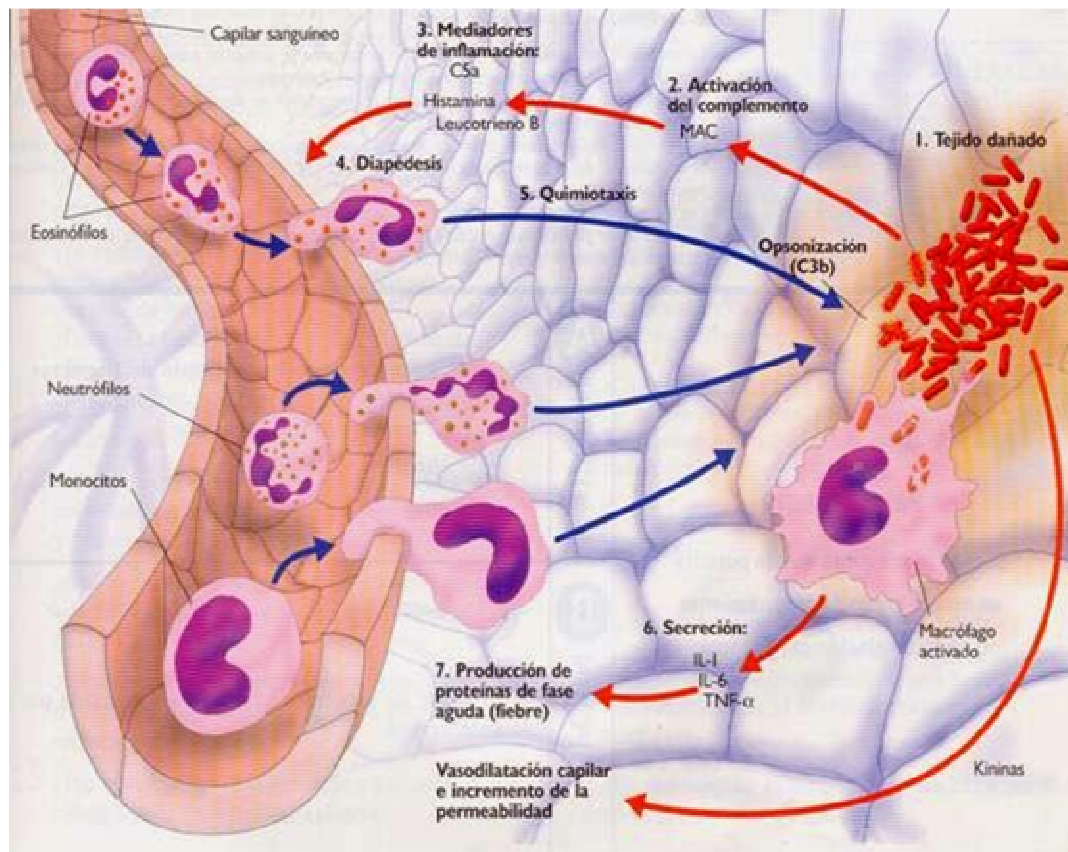
Los biomarcadores de inflamación son sustancias que se pueden determinar en sangre o líquidos biológicos y que se elevan o disminuyen como respuesta al proceso inflamatorio. La mayoría de los biomarcadores de inflamación son los reactantes de fase aguda.

Los reactantes de fase aguda son un grupo heterogéneo de proteínas plasmáticas sintetizadas en el hígado y cuya concentración se modifica en los procesos inflamatorios dentro del mecanismo conocido como respuesta de fase aguda.

La medición de las concentraciones séricas o en líquidos biológicos de estos reactantes junto con otros tradicionalmente utilizados como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la presencia de leucocitosis con desviación a la izquierda, tiene utilidad en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades inflamatorias e infecciosas.

La respuesta de fase aguda es la reacción que se produce en el organismo (figura 1.12) tras una amplia variedad de procesos que pueden dar origen a inflamación tales como infecciones, traumatismos, cirugías, quemaduras, neoplasias, enfermedades reumáticas inflamatorias o ciertas reacciones inmunes entre otras⁴¹.

Figura 1.12 Esquema general de la reacción inflamatoria
(geologiaybiologiaos.blogspot.com.es/2015/05/inmunologia-concepto-de-infeccion-los.html).



La respuesta de fase aguda es un reflejo tanto de la inflamación aguda como de la inflamación crónica en curso y en ella se pueden producir diversos tipos de alteraciones. Muchos de estos cambios son observados en períodos de horas o días siendo los principales mediadores de esta respuesta un conjunto de proteínas denominadas citoquinas.

Las citoquinas dirigen la respuesta inmune innata y específica e intervienen en la inflamación y en la hematopoyesis. Los procesos de respuesta de fase aguda ante un estímulo nocivo son iniciados por la producción y liberación de citoquinas tales como el factor de necrosis tumoral

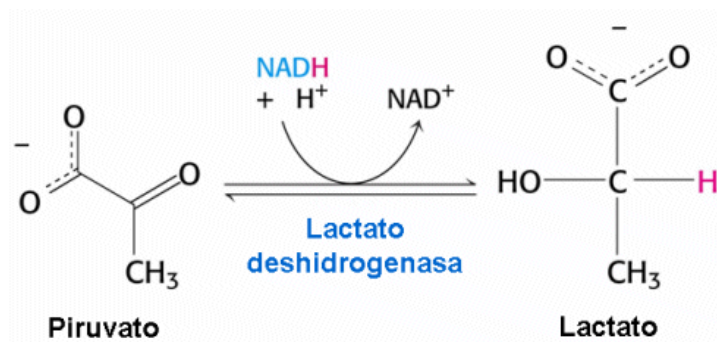
alfa (TNF α), la interleucina-1 beta (IL-1B) o la interleucina-6 (IL-6)⁴². Estas citoquinas activan la producción de proteínas de fase aguda.

Son muchas las proteínas de fase aguda tales como complemento C3 y C4, inhibidor de C1, proteína ligadora de C4b, lectina, fibrinógeno, plasminógeno, activador tisular del plasminógeno, uroquinasa, proteína S, vitronectina, inhibidor-1 del activador del plasminógeno, α 1-antitripsina, inhibidor de la proteasa, α 1-inhibidor de la tripsina secretoria del páncreas, ceruloplasmina, haptoglobina, hemopexina, fosfolipasa A2 secretada, proteína ligadora de lipopolisacárido, etc. No obstante, son pocas las proteínas de fase aguda que están disponibles de forma rutinaria en la Cartera de Servicios de los laboratorios clínicos para que puedan ser utilizadas en la práctica médica. Entre estas proteínas se encuentran:

1.4.1. LDH

Es una enzima que cataliza la reducción de piruvato a lactato mediante la utilización del dinucleótido de nicotinamida y adenina (figura 1.13) Con esta reacción, interviene en el último paso de la glucólisis anaerobia y en un primer paso hacia la gluconeogénesis a partir de lactato.

Figura 1.13 Reacción catalizada por la LDH
(respiracioncelular.wikispaces.com/Reducir%20el%20nivel%20de%20piruvato+a+lactato+en+el+citosol).



La LDH se encuentra distribuida en casi todos los tejidos del organismo aunque su contenido es especialmente alto en los riñones, el cerebro, el hígado, el músculo esquelético y cardíaco, los pulmones y los eritrocitos. Debido a esta amplia distribución por el organismo, la concentración de LDH en sangre se eleva en muchos procesos: infarto agudo de miocardio, alteraciones hepáticas y renales, anemia hemolítica, traumatismos, neoplasias, etc. Al encontrarse también en el cerebro, puede aumentar su concentración en alteraciones del SNC como las meningitis.

1.4.2. PCR

Fue la primera proteína de fase aguda descrita y es un marcador muy sensible de inflamación y daño tisular⁴³. Se sintetiza principalmente en el hígado en respuesta a la IL-6 incrementándose dicha síntesis por la IL-1β.

Aunque no se conoce aún de manera exacta su función, desempeña un papel importante en la regulación de la intensidad y extensión de la reacción

inflamatoria aguda⁴⁴. La PCR se une a diferentes ligandos y tiene importantes capacidades de reconocimiento y activación. Además, la PCR participa activamente en el desarrollo de la aterosclerosis⁴⁵.

A pesar de su baja especificidad diagnóstica, presenta una serie de ventajas como su disponibilidad, reproducibilidad y fiabilidad. La concentración en suero de PCR aumenta rápidamente por encima de 0.5 mg/dL en las primeras 6 horas desde el inicio del proceso inflamatorio agudo y alcanza un pico en 48 horas, el cual refleja la extensión de la lesión⁴⁶. Una vez el estímulo desaparece, sus niveles disminuyen rápidamente a su estado basal, con una vida media de unas 18 horas; sin embargo, permanece elevada en procesos inflamatorios crónicos como la artritis reumatoide, la tuberculosis pulmonar o neoplasias extensas. Por lo general, es más sensible que la VSG y a diferencia de ésta no varía con la edad, la morfología de los eritrocitos ni las variaciones de otras proteínas.

1.4.3. PCT

Es una hormona sintetizada por la célula C del tiroides. Se trata de un propéptido de la calcitonina y en condiciones fisiológicas su concentración en sangre es inferior a 0,1 ng/mL.

La concentración de PCT en sangre aumenta en infecciones bacterianas y se mantiene baja ante infecciones víricas y procesos inflamatorios no infecciosos. La utilidad principal de este marcador es su alto valor predictivo

negativo, ya que valores inferiores a 0,5 ng/mL descartan la presencia de sepsis.

- Para valores entre 0,5-2 ng/mL: infecciones bacterianas localizadas y víricas. No se puede descartar sepsis.
- Entre 2-10 ng/mL: infección bacteriana sistémica muy probable. Se aconseja iniciar tratamiento antibiótico.
- Superior a 10 ng/mL: sepsis severa o shock séptico muy probable, elevado riesgo de desarrollar fallo multiorgánico. Iniciar urgentemente en este caso el tratamiento antibiótico.

Según diversos autores⁴⁷⁻⁵¹ la PCT es más sensible y específica que la PCR para diferenciar entre meningitis bacterianas y víricas.

1.4.4. FERRITINA

La ferritina es la proteína de almacenamiento de hierro más importante del organismo. La concentración de ferritina en suero es particularmente útil en el metabolismo del hierro, en el diagnóstico diferencial de anemia y en la estimación de las reservas de hierro existentes en el organismo.

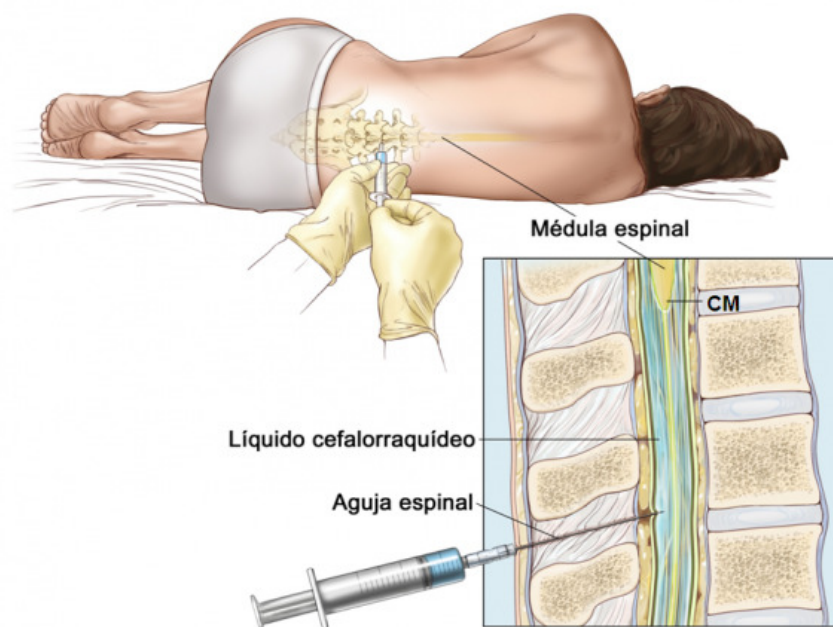
La ferritina es un reactante de fase aguda moderado, cuya concentración se eleva entre 2 a 5 veces en los procesos inflamatorios siendo un marcador de gran utilidad en la enfermedad de Still (proceso inflamatorio sistémico de causa desconocida). También aparecen valores altos de ferritina en sangre en el síndrome de activación del macrófago⁵², hemocromatosis, leucemia y linfomas.

1.5. ESTUDIO DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

1.5.1. RECOGIDA Y PROCESAMIENTO DEL LCR

Los especímenes de LCR se obtienen habitualmente por PL en la región inferior de la columna vertebral (figura 1.14) hasta alcanzar el espacio subaracnoideo en el espacio comprendido entre la tercera y la cuarta, o entre la cuarta y quinta vértebras lumbares. Esta técnica se realiza con el individuo acostado en decúbito lateral y en posición fetal.

Figura 1.14 Extracción de LCR por PL.
(www.blogdefisioterapia.com/que-es-una-puncion-lumbar).



El procedimiento de extracción de LCR ha de realizarse de manera aséptica por un facultativo.

En el momento de la extracción se mide la presión mediante manometría. Si la presión es normal se pueden recoger hasta 20 mL de LCR pero si la presión es mayor o menor solamente se deben drenar 1-2 mL.

Existen otros procedimientos de extracción pero se utilizan en raras ocasiones como son la punción cisternal debajo del hueso occipital o la punción ventricular.

Las indicaciones y contraindicaciones de la PL⁵³ son:

a) Indicaciones de la PL:

- Diagnósticas
 - Diagnóstico de meningitis.
 - Diagnóstico de enfermedades neurológicas y neoplásicas.
 - Diagnóstico de hemorragia (subaracnoidea, intracerebral e infarto cerebral).
- Terapéuticas
 - Inyección intratecal de fármacos (antiinflamatorios, antibióticos, citostáticos, analgésicos).
 - Evacuadora: tratamiento o prevención de fístula de LCR de cualquier nivel.

b) Contraindicaciones de la PL:

- PIC aumentada que puede provocar hernia tonsilar.
- Infección local en el sitio de la PL.

Por lo general, el LCR se recoge en tres tubos estériles:

- a) Tubo 1: para estudios bioquímicos e inmunológicos.
- b) Tubo 2: para examen microbiológico.
- c) Tubo 3: para recuento celular y contaje diferencial.

1.5.2. EXAMEN MACROSCÓPICO

En condiciones normales el LCR es transparente (agua de roca) e incoloro (figura 1.15). No precipita ni coagula y presenta una viscosidad similar a la del agua.

Figura 1.15 Aspecto normal de LCR
(<http://sapiensmedicus.org/meningitis-bacteriana-en-pediatria>).



La apariencia del LCR puede variar según se presenten diferentes alteraciones:

a) LCR turbio: por la presencia de leucocitos en cantidades elevadas (sobre todo, neutrófilos) o bacterias. También, cuando existe un incremento en las proteínas o en los lípidos. Varía desde levemente turbio a purulento.

b) LCR rojizo: debido a una HSA o intracerebral, o bien traumatismo por la propia PL. Para diferenciar entre una punción traumática y una HSA se estudia el sobrenadante de la centrifugación de la muestra: si dicho sobrenadante no presenta coloración se trata de una punción traumática mientras que si sigue presentando una coloración rojiza o amarillenta es que se trata de una HSA. También es útil considerar el aspecto del líquido en los tubos extraídos de manera secuencial. De este modo, si la punción ha sido traumática, el color rojo será menos intenso a medida que se extraiga más líquido mientras que si existe HSA, dicho color será similar en todos los tubos. Si aparecen coágulos en el LCR serán debidos a la presencia de fibrinógeno bien por punción traumática, por bloqueo espinal completo (síndrome de Froin) o por meningitis purulenta o tuberculosa. No se observan en la HSA.

c) LCR xantocrómico: el LCR muestra un color pálido (naranja o amarillo) en el sobrenadante debido principalmente a la presencia de restos de degradación de la hemoglobina como consecuencia de una HSA, al aumento de bilirrubina (por ejemplo, en el recién nacido) o elevación del contenido de proteínas.

La xantocromía aparece entre 2 y 4 horas después de producirse la HSA. Pasadas unas 12 horas tras la hemorragia, el líquido sobrenadante muestra

una xantocromía amarilla entre los 4 y 8 días, pudiendo estar presente hasta 4 semanas.

d) LCR verdoso: aparece cuando hay una elevada cantidad de PMN neutrófilos debido al color verde de la mieloperoxidasa presente en ellos.

e) LCR negro: sugiere la presencia de metástasis de un melanoma⁵⁴.

1.5.3. RECUENTO CELULAR

El recuento de las células presentes en el LCR debe realizarse en los 30 primeros minutos desde la extracción del espécimen y hasta un máximo de dos horas desde dicha extracción ya que a temperatura ambiente se pueden llegar a lizar hasta un 40% de los leucocitos.

El recuento total se realiza en cámara diluyendo la muestra con solución fisiológica, cuando es necesario, mientras que el recuento diferencial se hace tras extensión y tinción con colorantes de Giemsa o Wright. El uso de los contadores hematológicos para el recuento celular se utiliza cada vez más con mayor frecuencia como alternativa al recuento manual en cámara.

El valor normal de leucocitos en LCR en niños y adultos es inferior a 10 células/ μ L con predominio linfocitario (93-97%), PMN (1-3%) y monocitos (0,5-1%). En neonatos dicho valor es 20-30 células/ μ L.

El aumento de células en LCR se conoce como pleocitosis y puede ser leve (hasta 30 células/ μ L), moderada (hasta 100 células/ μ L) o intensa (más de 100 células/ μ L). También se clasifica la pleocitosis dependiendo del predominio

celular encontrado en el LCR:

a) Pleocitosis por neutrófilos:

- Sugiere diagnóstico de meningitis bacteriana, pudiendo alcanzarse recuentos superiores a 1000 leucocitos/ μ L con el 90% de neutrófilos.
- Comienzo de las meningitis víricas: el recuento total suele ser inferior a 1000 leucocitos/ μ L.
- Hemorragia cerebral.
- Presencia de fármacos intratecales.

b) Pleocitosis por linfocitos:

- Se asocia a meningitis vírica y tuberculosa.
- Meningitis bacteriana por gérmenes no usuales como *Listeria monocytogenes*.
- Neurosífilis.
- Esclerosis múltiple.

c) Pleocitosis por eosinófilos (se observa rara vez):

- Procesos inflamatorios sistémicos.
- Asociada a infecciones parasitarias y fúngicas.
- Procesos alérgicos.

d) Pleocitosis por células tumorales:

- Tumor primario del SNC o metástasis de otros tumores.
- Leucemia o linfomas.

Normalmente, no existen eritrocitos en el LCR. Su aumento indica la existencia de hemorragia intracraneal o PL traumática. En este último caso se

debe corregir el número de leucocitos restando un leucocito por cada 700 hematíes o según el hemograma del paciente.

1.5.4. BIOQUÍMICA DEL LCR

Los biomarcadores habitualmente analizados en LCR son la glucosa, las PT y la ADA.

1.5.4.1. Glucosa.

La concentración de glucosa en el LCR es un reflejo de la concentración en sangre, ya que procede de la glucosa sanguínea por difusión facilitada y transporte activo a través de los plexos coroideos. De forma general, la concentración de glucosa en LCR es 40-70 mg/dL (aproximadamente un 60 % de la concentración en suero). Para una evaluación adecuada de la concentración de glucosa en el LCR, debe valorarse paralelamente la concentración de glucosa en suero, para evitar errores de interpretación en casos de hipoglucemia o de hiperglucemia. Así por ejemplo, un aumento de la concentración de glucosa en suero puede encubrir una disminución de la concentración de glucosa en LCR.

Las meningitis infecciosas provocan una disminución de glucosa en LCR debida al mayor consumo por parte de las bacterias y leucocitos así como a

alteraciones en el epitelio coloidal. También puede encontrarse disminuida la glucosa en LCR en situaciones de hipoglucemia o en neoplasias. En las meningitis víricas generalmente no se observan alteraciones en dicha concentración.

1.5.4.2. PT.

Al igual que en el suero, existe en el LCR una variedad de proteínas en diversas concentraciones: prealbúmina, albúmina, α_2 -macroglobulina, fibrinógeno, transferrina, ceruloplasmina e inmunoglobulinas. La mayoría de estas proteínas (80%), derivan de la sangre y se transportan al LCR principalmente por mecanismos de difusión pasiva. El 20% restante son sintetizadas *de novo* por las células epiteliales de los plexos coroideos.

Normalmente, se encuentran muy pocas proteínas en el LCR, dado que son grandes moléculas que no cruzan la BHE. En adultos, las PT en LCR oscilan entre 15 y 45 mg/dL y en recién nacidos entre 30 y 140 mg/dL.

El estudio de la concentración de proteína en el LCR reviste interés para establecer el diagnóstico diferencial entre las meningitis bacterianas y las víricas, siendo ésta la principal aplicación de la medición urgente de la concentración de proteína en el LCR, en pacientes que acuden con sintomatología neurológica aguda.

a) Por otro lado, la elevación de la concentración de PT en LCR puede indicar:

- Una ruptura de la BHE debido a procesos inflamatorios.

- Una síntesis intratecal elevada de inmunoglobulinas que indican una respuesta inmune del SNC.
- Necrosis de las células del SNC que provocan liberación de proteínas.
- Otras causas: punción traumática, HSA.

b) Una disminución de la concentración de PT en LCR se observa en:

- Hipertensión intracraneal.
- Traumatismos que originen pérdida de LCR.
- Hipertiroidismo.

1.5.4.3. ADA.

La adenosina desaminasa (ADA), es una enzima esencial para el metabolismo de ciertos tipos de células del organismo, en especial, de las células que se ocupan del desarrollo del sistema inmune, como por ejemplo de los linfocitos T.

Los valores normales de ADA en LCR son inferiores a 12 UI/L. Las concentraciones elevadas de ADA en el LCR se relacionan con el diagnóstico de meningitis tuberculosa⁵⁵⁻⁵⁷. También aumenta en meningitis bacterianas y en algunas meningitis virales en niños.

Entre los biomarcadores de inflamación que se pueden determinar en LCR se encuentran la LDH, PCR, PCT y ferritina.

1.5.4.4. LDH.

El intervalo de referencia de la concentración catalítica de LDH en el LCR es 5-25 UI/L (una décima parte de la que se encuentra en plasma) y procede de:

- a) El paso por difusión pasiva desde la sangre a través de la BHE.
- b) Por la difusión desde el tejido cerebral dañado.
- c) Por los elementos celulares (bacterias, leucocitos y células tumorales) que contienen LDH.

Las concentraciones catalíticas elevadas de LDH ayudan en el diagnóstico diferencial de las meningitis bacterianas y víricas⁵⁸⁻⁶⁰, ya que en casi el 90% de las meningitis bacterianas la concentración de esta enzima se encuentra elevada. Cuando se produce una contaminación de la muestra por punción traumática también podemos encontrar concentraciones aumentadas de LDH, así como en algunas meningitis víricas, donde podría constituir un signo de mal pronóstico. También hallamos aumentos de esta magnitud en procesos neurológicos en los que se produce muerte celular.

1.5.4.5. PCR.

Es una proteína de fase aguda que se sintetiza en el hígado. La PCR se encuentra en pequeñas cantidades en LCR pero se incrementa en procesos infecciosos, inflamatorios, traumáticos y neoplásicos.

Numerosos estudios indican que la medición de la PCR es útil en sangre al presentar un alto valor predictivo negativo para diferenciar entre meningitis bacterianas y víricas, especialmente en niños, ya que un resultado negativo permite asegurar con un 90% de seguridad que no existe meningitis bacteriana^{61,62}.

Existe discrepancia entre los valores de corte para el diagnóstico de meningitis bacteriana con la determinación de PCR en suero⁶³⁻⁶⁵. Se ha establecido un punto de corte entre 50 y 100 mg/L. Algunos investigadores coinciden que valores mayores de 60 mg/L son los que permiten diferenciar verdaderamente una infección bacteriana de una infección viral^{66,67}. Otros estudios⁶⁸ sugieren que en niños la concentración de PCR medida en LCR podría tener más especificidad que en suero para diagnosticar meningitis bacteriana.

1.5.4.6. PCT.

Hasta ahora existen pocos estudios sobre la utilidad de la concentración de PCT en LCR⁶⁹⁻⁷². Sin embargo, sobre su medición en sangre si existen numerosos trabajos⁷³⁻⁷⁶ que demuestran su utilidad para el diagnóstico diferencial de meningitis bacterianas y víricas tal como se citó en el apartado 1.4.4. En este trabajo se evaluará si además, la PCT en LCR puede ser útil como herramienta diagnóstica para diferenciar entre meningitis bacterianas y víricas.

1.5.4.7. Ferritina.

Como reactante de fase aguda de la inflamación, un aumento de su concentración en LCR puede indicar meningitis^{77,78}. Se ha relacionado con enfermedades malignas y su elevación en LCR se ha asociado con la infiltración de células tumorales en el SNC y la carcinomatosis meníngea⁷⁹. Otros trabajos⁸⁰ han estudiado la utilidad de la determinación de ferritina en LCR para el diagnóstico precoz de la meningitis bacteriana en niños. Según este estudio, una concentración $\geq 15,6$ ng/mL obtuvo una sensibilidad del 96,2% y una especificidad del 96,6%.

1.5.4.8. Otros biomarcadores.

Hasta más de 80 marcadores biológicos de sepsis han sido investigados tanto por sus capacidades de diagnóstico como de pronóstico. Dentro de éstos existen por un lado, aquellos biomarcadores que se utilizaban antes con mayor frecuencia en el laboratorio clínico y que se utilizan cada vez menos (ejemplo: VSG) mientras que otros, por el contrario, van siendo estudiados cada vez más para ir incorporándolos como biomarcadores en el diagnóstico y pronóstico de sepsis. Un resumen de todos ellos se detalla a continuación:

a) Albúmina.

Es el mayor componente proteico del suero y el principal responsable del

mantenimiento de la presión osmótica del plasma. Actúa también como transportadora de un gran número de sustancias y su síntesis se realiza casi exclusivamente en el hígado.

Los valores de referencia de la concentración de albúmina en suero están comprendidos entre 3,9-5,0 g/dL. Variaciones de esta concentración son un reflejo del funcionamiento hepático y de su capacidad de síntesis. De esta manera, su concentración disminuye en enfermedades como la hepatitis crónica o la cirrosis alcohólica y en otros procesos como malabsorción intestinal, desnutrición, enfermedades renales y procesos neoplásicos.

También disminuye su concentración y de manera acentuada, en caso de aparición de un proceso inflamatorio⁸¹. Ésto es debido a que en la inflamación, el hígado produce proteínas que son necesarias para la respuesta inmune y reduce la producción de otras, principalmente la albúmina. Es un buen marcador del intercambio entre el LCR y la sangre debido a su capacidad de difusión a través de la BHE. Puesto que la albúmina es de síntesis hepática, toda la albúmina presente en el LCR procede de la sangre. Por lo tanto, el cociente entre las concentraciones de albúmina en el LCR y en sangre refleja la integridad de la BHE⁸²:

- Valores normales: inferior a 9×10^{-3} .
- Alteraciones moderadas de la BHE: valores entre $(9-30) \times 10^{-3}$.
- Alteraciones severas: entre $(30-100) \times 10^{-3}$.
- Pérdida de la integridad anatómica y funcional de la BHE: valores superiores a 100×10^{-3} .

Así, por ejemplo, una meningitis bacteriana ocasiona una mayor disfunción de la BHE y, por lo tanto, un cociente albúmina LCR/suero mayor que el síndrome de Guillain-Barré, y éste a su vez mayor que las meningitis víricas.

b) Velocidad de sedimentación globular (VSG).

Se eleva más lentamente que la PCR y puede tardar semanas en volver a los valores normales.

Es un indicador de actividad en procesos inflamatorios crónicos pero es un marcador muy poco específico.

c) Lactato.

La concentración de lactato en LCR es independiente de la concentración en plasma debido a su escasa difusión a través de la BHE. Sus valores normales en LCR se encuentran entre 1-3 mmol/L.

El lactato presente en el LCR es un producto del metabolismo anaerobio del SNC. Por tanto, cualquier proceso (infarto cerebral, edema, traumatismo) que disminuya el flujo sanguíneo o la oxigenación del cerebro produce una elevación de su concentración⁸³.

En la meningitis bacteriana y fúngica (no así en la vírica) se producen incrementos en la concentración de lactato en LCR por encima de 3,45 mmol/L⁸⁴. Estos incrementos son debidos principalmente al metabolismo bacteriano⁸⁵ y se pueden observar, en algunos casos, incluso antes de que aumente la concentración de leucocitos, siendo una magnitud útil para el diagnóstico precoz de la meningitis bacteriana y fúngica.

Según algunos estudios, la medición de lactato en LCR presenta mayor sensibilidad y especificidad que la de glucosa para el diagnóstico de meningitis bacteriana en el postoperatorio neuroquirúrgico, debiéndose comenzar con un tratamiento antimicrobiano empírico cuando la concentración de lactato es ≥ 4 mmol/L⁸⁶ teniendo en cuenta que por encima de 9 mmol/L conllevaría un mal pronóstico. La especificidad del lactato para el diagnóstico de meningitis bacteriana es superior a la del recuento y fórmula leucocitarios y muy superior a la de la concentración de proteínas.

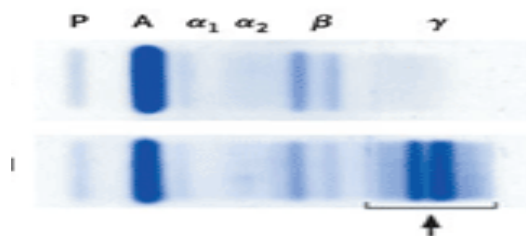
No obstante, la concentración de lactato en LCR se mantiene alterada durante más tiempo que otras magnitudes después del inicio del tratamiento eficaz de una meningitis bacteriana, por lo que su medición es de poca utilidad para el seguimiento de la respuesta del paciente tratado.

d) Inmunoglobulinas.

La IgG normalmente está presente en el LCR en concentraciones muy bajas (inferior a 4 mg/dL) y sí puede sintetizarse en el SNC.

Puede atravesar la BHE por lo que un aumento de su concentración puede ser debido a un incremento de su síntesis cerebral o por la alteración de la permeabilidad de la BHE. Cuando hay aumento de IgG se puede detectar la presencia de bandas oligoclonales en la zona gamma (indicadas con una flecha en la figura 1.16) mediante electroforesis en LCR que pueden ser un signo de esclerosis múltiple aunque este diagnóstico no es totalmente específico ya que las bandas oligoclonales pueden aparecer también en neurosífilis o en el síndrome de Guillain-Barré.

Figura 1.16 Bandas oligoclonales en LCR
(<http://www.elrincondelamedicinainterna.com/2011/04/mujer-embarazada-de-20-anos-con.html>).



e) β_2 -microglobulina.

La β_2 -microglobulina es una proteína que se encuentra en la superficie de prácticamente todas las células del organismo y es liberada por las células hacia la sangre, particularmente por los linfocitos B y las células tumorales. Se encuentra en la mayoría de los fluidos del organismo y su concentración aumenta en aquellas condiciones en las que se produce un incremento de la producción y/o destrucción celular, o que activan el sistema inmunológico. La medición de la concentración de esta proteína en el LCR ha demostrado ser de interés en situaciones asociadas con activación o proliferación de linfocitos en SNC (linfoma metastásico, diseminación leucémica al SNC). Los valores de referencia de la concentración de β_2 -microglobulina en el LCR oscilan entre 0,6 y 2,1 mg/L⁸⁷.

f) Otros.

Son muchos otros los biomarcadores con utilidad clínica actualmente en estudio descritos en el LCR. Entre ellos se pueden citar:

- Astroproteína: sintetizada por los astrocitos fibrilares, cuya concentración

en el LCR aumenta en ciertos tumores gliales.

- Cistatina C: podría ser un buen indicador para discriminar la etiología bacteriana de la meningitis ya que existen estudios en los que se ha encontrado disminución significativa de su concentración en pacientes con meningitis bacteriana⁸⁸.

- Enolasa neuronal específica (NSE): es una enzima glucolítica presente exclusivamente en neuronas y células neuroendocrinas. Es por tanto, un marcador de daño cerebral. Se observa una mayor concentración de NSE en LCR en meningitis virales que en bacterianas⁸⁹.

- Prealbúmina: tiene una concentración relativa mayor en el LCR que en sangre u otros líquidos biológicos ya que se sintetiza en los plexos coroideos. Tiene utilidad para evaluar las pérdidas de LCR.

- Proteína básica de la mielina: forma parte en un 30% de la mielina que es la sustancia que recubre el axón de las células nerviosas y es necesaria para la conducción del impulso nervioso. Se origina tras la degradación de las vainas de mielina. En el LCR tiene utilidad en el diagnóstico y seguimiento de procesos desmielinizantes como la esclerosis múltiple.

- Proteína β traza: se han encontrado concentraciones muy inferiores de esta proteína en pacientes con meningitis bacteriana⁸⁸.

- Transferrina desializada: es una isoforma de la transferrina presente en el LCR cuya concentración puede estar aumentada en ciertas enfermedades neurológicas⁹⁰.

- TREM-1: su concentración en LCR aumenta significativamente en niños

con meningitis bacteriana⁹¹.

En la tabla 1.5 se muestran las principales características citobioquímicas del LCR en las meningitis infecciosas⁹².

Tabla 1.5 Principales características citobioquímicas del LCR en las meningitis infecciosas.

	LCR normal	Meningitis bacteriana	Meningitis vírica	Meningitis tuberculosa	Meningitis fúngica
Aspecto	Claro	Turbio	Claro u opalescente	Claro o ligeramente turbio	Claro a opalescente
Presión (mm Hg)	7-15	Aumentada	Normal o ligeramente aumentada	Aumentada	Aumentada
Leucocitos/ μL	<10	1.000-10000	50-500	5-1000	40-400
Tipo de leucocitos	Linfocitos (>70%)	PMN (>80%)	Linfocitos	Inicialmente, PMN y después, linfocitos	Linfocitos
Glucosa (mg/dL)	40-70	Muy baja (<10)	Normal	Baja (15-30)	Baja (<40)
PT (mg/dL)	15-45	Altas (>100)	Ligeramente altas (55-100)	Altas (>100)	Altas (>100)

1.3.5. ESTUDIO MICROBIOLÓGICO Y ANATOMOPATOLÓGICO

Las alteraciones en el recuento celular o en los marcadores bioquímicos

permiten en numerosos casos una buena aproximación diagnóstica, pero el estudio debe completarse con el análisis microbiológico y anatomopatológico.

1.3.5.1. Estudio microbiológico

En cuanto al análisis microbiológico, se pueden aplicar al LCR las mismas técnicas que se utilizan en la sangre y otros líquidos biológicos para identificar los agentes patógenos causantes de las infecciones de las meninges y del SNC.

a) Tinciones:

- Tinción de Gram: es el paso inicial en la valoración microbiológica de LCR con una sensibilidad entre el 60-80%. Permite identificar cocos gramnegativos (meningococos), cocos grampositivos (neumococos y estafilococos), bacilos gramnegativos (*Haemophilus influenzae*), bacilos grampositivos (*Listeria*), etc. Lógicamente las meningitis virales siempre tienen una tinción de Gram negativa.

• Otras tinciones:

- Ziehl-Nielsen o las fluorescentes de auramina para sospecha de meningitis tuberculosa (*M. tuberculosis*).
- Tinta China para *Cryptococcus neoformans*.

b) Cultivos en medios adecuados:

La ventaja de implementar este procedimiento sistemáticamente, se relaciona con el uso adecuado de antibióticos y la posibilidad de determinar el

patrón de la sensibilidad a los mismos. La sensibilidad ronda el 80%. La muestra de LCR se debe cultivar durante al menos 48 h a 35 °C para obtener un resultado adecuado. La positividad del cultivo nos da el diagnóstico etiológico definitivo.

Para el cultivo del meningococo, neumococo y *H.influenzae*, el LCR debe sembrarse en agar sangre y agar chocolate. Si se sospecha la presencia de criptococo u otros hongos se puede utilizar como medio Sabouraud mientras que para el cultivo de *M. tuberculosis* la muestra debe sembrarse en medio Lowenstein.

Para el diagnóstico de meningitis bacterianas o fúngicas está indicado realizar hemocultivos, en particular cuando se sospecha la presencia de meningococo, neumococo, brucela, *E.coli*, listeria o criptococo⁹³.

En las fases iniciales de la meningitis estos cultivos pueden ser positivos aunque el resto de parámetros bioquímicos del LCR sean normales. Los cultivos pueden ser negativos en las llamadas meningitis decapitadas donde el paciente ha recibido antibióticos en los días previos a la PL. Este hecho es muy importante antes de poder decir que una meningitis es aséptica.

c) Pruebas serológicas:

Son especialmente útiles cuando la tinción de Gram es negativa. Según diferentes estudios^{94,95} estas pruebas son más sensibles y específicas que la tinción de Gram.

Se realizan a través de test simples con gran disponibilidad en los laboratorios como son las pruebas de aglutinación en látex⁹⁶ y coaglutinación.

Ejemplos: AntiCriptococo-Latex en LCR (con una sensibilidad 25-50% mayor que las preparaciones con tinta china), prueba serológica para la sífilis en LCR para neurosífilis, Latex para Brucella, etc.

d) Pruebas moleculares:

Pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de bacterias (*N. meningitidis*, *H influenzae*, *Micobacterium Tb*) y virus (Herpes: Simplex, V. Zoster, Epstein Barr; enterovirus, adenovirus, citomegalovirus). La PCR cuantitativa en LCR sirve en las infecciones por virus herpes simple como marcador pronóstico. La presencia de más de 100 cps/mm³ se asocia a mayor gravedad⁹⁷. La PCR es una técnica con excelente sensibilidad y especificidad, pero aún no está disponible en muchos centros.

1.3.5.2. Estudio anatomopatológico (Citología de LCR)

En el estudio de Anatomía Patológica del LCR se hace una evaluación de la presencia o no de células neoplásicas mediante técnicas como la microscopía de luz o la microscopía electrónica.

El estudio anatomopatológico del LCR se basa en dos tipos de patrones citológicos:

a) Patrón citológico no tumoral

- Inflamatorio.
- Reactivo.

b) Patrón citológico tumoral: la presencia de células malignas en el LCR se

puede deber a tres situaciones:

- Tumor primario del SNC: meduloblastoma, astrocitoma.
- Metástasis: originadas por adenocarcinomas de pulmón, mama, tubo digestivo y melanomas.
- Infiltración por leucemias o linfomas.

2

HIPÓTESIS

Y

OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

Aunque hay un gran número de trabajos publicados sobre biomarcadores para el diagnóstico de las meningitis infecciosas y su diferenciación en bacterianas o víricas, son pocos los que comparan sus niveles en LCR con los de suero. Existen discrepancias sobre su interpretación y utilidad clínica: no está claro cuáles son sus puntos de corte óptimos, ni tampoco si se deben determinar sólo en suero o también está indicada su cuantificación en LCR.

Por otro lado, en muchos casos la muestra obtenida de LCR es escasa, impidiendo su análisis completo, determinándose un número reducido de parámetros, por lo que en estos casos es necesario saber que parámetros bioquímicos aportan una mayor exactitud diagnóstica para que su cuantificación sea priorizada.

Además, un gran número de reactantes de fase aguda se han estudiado en LCR como las interleucinas, factor de necrosis tumoral, etc., pero presentan el inconveniente de no estar disponibles en la Cartera de Servicios de Urgencias. Entre los reactantes de fase aguda que se pueden determinar de forma urgente en los laboratorios clínicos se encuentran la LDH, PCR, PCT y ferritina.

Por todo lo anteriormente expuesto, son necesarios estudios que valoren un conjunto de biomarcadores en LCR y sangre, que estén disponibles en los laboratorios clínicos, para poder establecer cuáles presentan mayor utilidad

para el diagnóstico de las meningitis infecciosas, así como para diferenciar entre meningitis bacterianas y víricas.

2.2 HIPÓTESIS

La hipótesis de este trabajo fue:

“Los biomarcadores de la inflamación determinados en LCR y/o suero son de utilidad para el diagnóstico de meningitis infecciosa, así como, para diferenciar meningitis bacterianas de víricas, proporcionando una información adicional al resto de biomarcadores habitualmente utilizados. En concreto, la LDH, PCR, PCT y ferritina son biomarcadores de inflamación con alta precisión para el diagnóstico diferencial de las meningitis infecciosas”.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. OBJETIVOS PRIMARIOS

- a) Evaluar biomarcadores de la inflamación en LCR y suero para el diagnóstico de meningitis infecciosa.
- b) Evaluar biomarcadores de la inflamación en LCR y suero para la diferenciación entre meningitis bacteriana y vírica.

2.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- a) Cuantificar en LCR y SVP los biomarcadores habitualmente determinados en LCR (recuento de leucocitos, glucosa, PT y ADA) y biomarcadores de la inflamación (LDH, PCR, PCT y ferritina).
- b) Calcular la correlación entre los biomarcadores cuantificados en LCR y SVP.
- c) Calcular la exactitud para el diagnóstico de meningitis infecciosa de los biomarcadores cuantificados en LCR y SVP.
- d) Comparar la exactitud para el diagnóstico de meningitis infecciosa entre los biomarcadores cuantificados en LCR y SVP.
- e) Determinar el punto de corte óptimo con su sensibilidad y especificidad correspondientes de los biomarcadores cuantificados en LCR y SVP, para el diagnóstico de meningitis infecciosa.
- f) Calcular la exactitud para diferenciar entre meningitis bacterianas y víricas de los biomarcadores cuantificados en LCR y SVP.

- g) Comparar la exactitud para diferenciar entre meningitis bacterianas y víricas de los biomarcadores cuantificados en LCR y SVP.
- h) Determinar el punto de corte óptimo con su sensibilidad y especificidad correspondientes de los biomarcadores cuantificados en LCR y SVP, para diferenciar entre meningitis bacterianas y víricas.

3

MATERIAL Y MÉTODO

3.1. DISEÑO

Estudio descriptivo observacional.

Este trabajo ha sido autorizado por la Comisión de Investigación y Ética del Hospital Universitario Puerto Real y todos los participantes han firmado el consentimiento informado.

3.2. PACIENTES

Se incluyeron pacientes de forma consecutiva del Área de Salud de la Bahía de Cádiz ingresados en el Hospital Universitario Puerto Real, desde el 1 de febrero de 2015 al 31 de octubre de 2016.

3.2.1. Criterios de inclusión

- a) Pacientes de ambos sexos y mayores de 1 año de edad con sospecha clínica de meningitis e indicación de PL diagnóstica.
- b) Pacientes sometidos a primera PL.

3.2.2. Criterios de exclusión

- a) Pacientes menores de 1 año: para no reclutar recién nacidos ni pacientes que pudieran presentar un retraso en el desarrollo de la BHE.

- b) Segundas o sucesivas punciones lumbares.
- c) Alteraciones de la muestra de LCR y/o sangre: muestra insuficiente, muestra coagulada, muestra hemolizada, etc., que pudieran interferir en el análisis de los biomarcadores.

3.3. MÉTODO

3.3.1. Obtención de las muestras

De cada paciente se analizaron muestras de LCR y de SVP:

- a) Una muestra de LCR obtenido por PL en tubo estéril.
- b) Dos muestras de SVP obtenida por venopunción: una en tubo con gel separador y otra en tubo con EDTA.

3.3.2. Análisis de las muestras

- a) Citometría:

Recuento de leucocitos:

- En LCR mediante citometría de flujo fluorescente en el autoanalizador SYSMEX XT-4000i (ROCHE DIAGNOSTICS).
- En SVP mediante citometría de flujo con citoquímica en el autoanalizador ADVIA 120 HEMATOLOGY SYSTEM (SIEMENS)

HEALTHINEERS GLOBAL).

b) Análisis bioquímico:

Para el análisis bioquímico se centrifugaron las muestras de LCR y SVP en tubo con gel separador a 4000 rpm durante 4 minutos para obtener sobrenadante de LCR y suero. Se analizaron las siguientes magnitudes bioquímicas en sobrenadante de LCR y suero: PT, glucosa, ADA, LDH, PCR, PCT y ferritina mediante los métodos descritos en la tabla 3.1.

Tabla 3.1 Métodos utilizados en las determinaciones bioquímicas en LCR y SVP.

MAGNITUD	MÉTODO	ANALIZADOR	VALORES DE REFERENCIA EN LCR	VALORES DE REFERENCIA EN SVP	LÍMITE DE DETECCIÓN
ADA	Reacción acoplada de la glutamato deshidrogenasa con NADH (BIOSYSTEMS ESPAÑA)	Dimension ExL with LM (SIEMENS)	(0-12) UI/L	(0-18) UI/L	0,5 UI/L
Ferritina	Inmunoanálisis electroquimioluminiscente (no enzimático)	Modular Analytics E-170 (ROCHE DIAGNOSTICS)	-	Mujeres: (15-140) ng/mL Hombres: (30-400) ng/mL	0,5 ng/mL
Glucosa	Hexoquinasa	Dimension ExL with LM (SIEMENS)	(40-70) mg/dL	(60-110) mg/dL	0 mg/dL
LDH	Lactato a piruvato, tampón N-metilglucamina	Dimension ExL with LM (SIEMENS)	(5-25) UI/L	(80-235) UI/L	0 UI/L
PCR	Inmunoensayo turbidimétrico mejorado de partículas (PETIA)	Dimension ExL with LM (SIEMENS)	-	(0-0,5) mg/dL	0,01 mg/dL
PCT	Método TRACE, medición de fluorescencia emitida desde un inumocomplejo	BRAHMS Kryptor Systems (THERMO SCIENTIFIC)	-	(0-0,49) ng/mL	0,02 ng/mL
PT EN LCR	Método de rojo de pirogalol-molibdato	Dimension ExL with LM (SIEMENS)	(15-45) mg/dL	-	6,0 mg/dL
PT EN SUERO	Biuret punto final	Dimension ExL with LM (SIEMENS)	-	(6,3-8,2) g/dL	2,0 g/dL

3.3.3. Recogida de datos de la historia clínica del paciente

- a) Datos demográficos de los pacientes: Sexo y edad. Los datos de identificación del paciente (nombre y apellidos) no fueron recogidos para preservar su confidencialidad.
- b) Diagnóstico: recogida del diagnóstico definitivo del paciente al alta hospitalaria, una vez estudiada su evolución y realizadas todas las pruebas complementarias.

3.3.4. Clasificación de los pacientes

Los pacientes se clasificaron en grupos según su diagnóstico.

- a) En dos grupos: pacientes con meningitis infecciosa y pacientes sin meningitis infecciosa, con el fin de poder evaluar los biomarcadores cuantificados en LCR y SVP para el diagnóstico de meningitis infecciosa.
- b) Los pacientes con meningitis infecciosa se clasificaron en dos grupos según su etiología: pacientes con meningitis bacterianas y pacientes con meningitis víricas, con el fin de poder evaluar a los biomarcadores cuantificados en LCR y SVP para diferenciar meningitis bacterianas de víricas.

La meningitis infecciosa se diagnosticó cuando se aisló el microorganismo causante en LCR, o bien por el diagnóstico al alta hospitalaria una vez realizadas todas las pruebas complementarias y valoradas la historia clínica y la evolución del paciente.

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos se procesaron mediante los programas estadísticos SPSS® y MEDCALC®, siendo considerada significación estadística una $p < 0,05$. El estudio estadístico se realizó con los valores de los biomarcadores obtenidos en LCR, en SVP y con su cociente LCR/SVP.

Se realizaron los siguientes análisis estadísticos:

- a) Estadística descriptiva: frecuencia de las variables cualitativas; valores mínimo y máximo (rango), media aritmética y desviación estándar de las variables cuantitativas con distribución normal; y rango, mediana y rango intercuartílico de las variables cuantitativas con distribución no gaussiana.
- b) Distribución: para determinar el tipo de distribución de las variables se utilizó la prueba de D'Agostino-Pearson para la distribución normal.
- c) Test de asociación estadística:
 - Para evaluar la asociación entre variables cuantitativas se realizó un análisis de correlación. La correlación entre las variables con distribución normal se analizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson, y entre las variables con distribución no gaussiana se aplicó el coeficiente del rango de correlación Rho de Spearman.
 - La comparación entre grupos se llevó a cabo mediante la prueba de la t de Student para las variables con distribución normal. Para las variables con distribución no gaussiana se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

- Las diferencias de proporciones se evaluaron mediante la distribución de la chi-cuadrado.

d) Análisis de la curva de características operativas para el receptor (COR): calculando el área bajo la curva de eficacia (ABC) para el diagnóstico de la meningitis bacteriana y el punto de corte óptimo con su sensibilidad y especificidad correspondientes de cada biomarcador cuantificado en LCR y SVP. El punto de corte óptimo será considerado el que presente una mayor sensibilidad y especificidad, clasificando correctamente al mayor número de pacientes.

El análisis COR, del inglés *Receiver Operating Characteristic* (ROC), permite evaluar la eficiencia de un parámetro de laboratorio para el diagnóstico de una enfermedad. La curva COR es una representación gráfica de la sensibilidad frente a 1-especificidad, para un sistema clasificador binario, según se varía el umbral de discriminación del parámetro de laboratorio (valor a partir del cual decidimos que un caso es un positivo). La mayor exactitud diagnóstica de una prueba se traduce en un desplazamiento "hacia arriba y a la izquierda" de la curva COR. Esto sugiere que el ABC se puede emplear como un índice conveniente de la exactitud global de la prueba: la exactitud máxima correspondería a un valor de ABC de 1 y la mínima de 0,5 (si fuera menor de 0,5 debería invertirse el criterio de positividad de la prueba).

4

RESULTADOS

4.1. PACIENTES

Se estudiaron un total de 209 pacientes de los que se excluyeron 53 por cumplir algún criterio de exclusión: 27 pacientes por muestra insuficiente, 18 por segundas punciones lumbares y 8 por muestras hemolizadas.

En total se incluyeron 156 pacientes con edades comprendidas entre 1 y 86 años (mediana=54 años), 64 mujeres y 92 hombres. De los 156 pacientes, 30 fueron diagnosticados de meningitis infecciosa (18 bacterianas y 12 víricas) y 126 no presentaron meningitis infecciosa, de los cuales 100 no fueron diagnosticados de meningitis y 26 presentaron meningitis por otras causas (6 meningitis aséptica, 14 meningitis autoinmune y 6 meningitis carcinomatosa).

De los 18 pacientes con meningitis bacteriana, cinco (27,7%) resultaron cultivos positivos en LCR: en dos se aislaron *Klebsiella pneumoniae*, en otros dos *Staphylococcus aureus* y en otro paciente *Staphylococcus hominis*, que además fue el único que presentó bacteriemia con hemocultivo positivo. De los 12 pacientes con meningitis vírica, sólo en dos de ellos (16,6%) se identificó enterovirus mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa en LCR.

En la tabla 4.1 se muestran los datos demográficos de los pacientes incluidos en este estudio.

Tabla 4.1. Datos demográficos (edad y sexo) de los pacientes incluidos en este estudio, clasificados por grupos diagnósticos (n=156).

GRUPOS	n	SUBGRUPOS	n	SEXO	EDAD mediana (rango)
Meningitis infecciosa	30	Meningitis bacteriana	18	F=22,2% M=77,8%	52 años (20-84)
		Meningitis vírica	12	F=16,7% M=83,3%	47,5 años (6-86)
No meningitis infecciosa	126	Meningitis no infecciosa	26	F=53,9% M=46,1%	52 años (29-69)
		No meningitis	100	F=44,0% M=56,0%	56,5 años (1-84)

F: sexo femenino; M: sexo masculino.

4.2. DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES Y SU ASOCIACIÓN CON LA EDAD Y EL SEXO

Todas las variables estudiadas siguieron una distribución no gaussiana según la prueba de D'Agostino-Pearson.

Mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres con los biomarcadores cuantificados en LCR y en SVP (recuento de leucocitos, PT, glucosa, ADA, LDH, PCR, PCT y ferritina).

Mediante el análisis del coeficiente del rango de correlación Rho de Spearman no hubo correlación significativa entre la edad de los pacientes y las variables estudiadas.

4.3. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

4.3.1. BIOMARCADORES EN LCR

La estadística descriptiva de los biomarcadores analizados en LCR del total de pacientes estudiados se muestra en la tabla 4.2.

Tabla 4.2 Estadística descriptiva de los biomarcadores cuantificados en LCR del total de pacientes incluidos en este estudio (n=156).

	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	DS	RI
LEUCOCITOS (cel/μL)	0,00	18610,00	334,46	3,00	2137,79	13,00
GLUCOSA (mg/dL)	4,00	154,00	68,51	64,00	27,18	19,00
PT (mg/dL)	17,90	844,30	95,14	44,00	157,32	36,90
ADA (UI/L)	0,60	28,40	6,20	4,85	4,66	3,40
LDH (UI/L)	0,00	2331,00	54,45	17,00	261,47	17,00
PCR (mg/dL)	0,01	1,77	0,05	0,01	0,20	0,00
PCT (ng/mL)	0,02	0,95	0,10	0,04	0,16	0,07
FERRITINA (ng/mL)	2,09	101,40	8,54	5,40	14,45	4,75

DS: desviación estándar; RI: rango intercuartílico.

En la tabla 4.3 se pueden comparar la estadística descriptiva (rango y mediana) de los biomarcadores analizados en LCR en los pacientes con y sin meningitis infecciosa.

Tabla 4.3 Estadística descriptiva de biomarcadores analizados en LCR en los pacientes con meningitis infecciosa (n=30) y sin meningitis infecciosa (n=126). Valores expresados como: mediana (rango).

	Meningitis infecciosa	No meningitis infecciosa
LEUCOCITOS (cel/μL)	102,00 (1,00-18610,00)	2,00 (0,00-355,00)
GLUCOSA (mg/dL)	58,00 (4,00-110,00)	65,00 (44,00-154,00)
PT (mg/dL)	75,20 (31,20-654,90)	42,00 (17,90-844,30)
ADA (UI/L)	5,90 (0,60-28,40)	4,70 (1,00-19,00)
LDH (UI/L)	26,00 (4,00-2331,00)	16,00 (0,00-102,00)
PCR (mg/dL)	0,06 (0,01-1,77)	0,01 (0,01-0,25)
PCT (ng/mL)	0,09 (0,02-0,95)	0,03 (0,02-0,62)
FERRITINA (ng/mL)	9,00 (3,48-101,40)	5,04 (2,09-22,61)

En la tabla 4.4 se puede comparar la estadística descriptiva (rango y mediana) de los biomarcadores analizados en LCR en pacientes con meningitis bacteriana y vírica, meningitis no infecciosas y sin meningitis.

Tabla 4.4 Estadística descriptiva de los biomarcadores analizados en LCR en pacientes con meningitis bacterianas, víricas, meningitis no infecciosas y sin meningitis. Valores expresados como: mediana (rango).

	Pacientes con meningitis infecciosa (n=30)		Pacientes sin meningitis infecciosa (n=126)	
	Meningitis vírica (n=12)	Meningitis bacteriana (n=18)	Meningitis no infecciosa (n=26)	Sin meningitis (n=100)
LEUCOCITOS (cel/μL)	102 (19-1000)	196 (1-18610)	15 (2-355)	2 (0-8)
GLUCOSA (mg/dL)	59,00 (31,00-97,00)	58,00 (4,00-110,00)	60,00 (44,00-154,00)	65,50 (44,00-153,00)
PT (mg/dL)	77,25 (33,70-238,10)	75,10 (31,20-654,90)	63,00 (24,90-844,30)	39,70 (17,90-116,20)
ADA (UI/L)	7,35 (2,20-17,80)	5,5 (0,6-28,4)	6,4 (2,6-19,0)	4,1 (1,0-14,1)
LDH (UI/L)	21,5 (4,0-88,0)	57 (11-2331)	18 (7-102)	16 (0-62)
PCR (mg/dL)	0,01 (0,01-0,07)	0,10 (0,01-1,77)	0,01 (0,01-0,25)	0,01 (0,01-0,07)
PCT (ng/mL)	0,03 (0,02-0,56)	0,10 (0,02-0,95)	0,09 (0,02-0,62)	0,03 (0,02-0,42)
FERRITINA (ng/mL)	10,35 (3,48-86,89)	9,00 (5,88-101,40)	5,88 (3,12-13,64)	4,30 (2,09-22,61)

4.3.2. BIOMARCADORES EN SVP

La estadística descriptiva de los biomarcadores analizados en SVP del total de pacientes incluidos en este estudio se muestra en la tabla 4.5.

Tabla 4.5 Estadística descriptiva de los biomarcadores cuantificados en SVP del total de pacientes incluidos en este estudio (n=156).

	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	DS	RI
LEUCOCITOS (10³ cel/μL)	0,58	26,30	8,64	7,56	4,20	4,13
GLUCOSA (mg/dL)	64,00	284,00	113,73	100,00	46,34	30,00
PT (g/dL)	3,90	9,70	6,88	6,90	1,02	1,30
ADA (UI/L)	4,20	55,60	25,40	24,10	8,93	11,70
LDH (UI/L)	6,10	1492,00	226,44	200,00	166,46	112,00
PCR (mg/dL)	0,01	29,55	4,77	0,79	7,62	5,75
PCT (ng/mL)	0,02	25,57	0,80	0,04	3,27	0,11
FERRITINA (ng/mL)	8,49	7491,00	405,26	134,15	976,52	301,39

DS: desviación estándar; RI: rango intercuartílico.

En la tabla 4.6 se compara la estadística descriptiva (rango y mediana) de biomarcadores analizados en SVP en los pacientes con y sin meningitis infecciosa.

Tabla 4.6 Estadística descriptiva de los biomarcadores analizados en SVP en los pacientes con meningitis infecciosa (n=30) y sin meningitis infecciosa (n=126). Valores expresados como: mediana (rango).

	Meningitis infecciosa	No meningitis infecciosa
LEUCOCITOS (10³ cel/μL)	7,29 (0,58-26,30)	7,56 (1,72-19,30)
GLUCOSA (mg/dL)	103,00 (68,00-201,00)	99,00 (64,00-284,00)
PT (g/dL)	6,70 (3,90-7,90)	7,00 (4,40-9,70)
ADA (UI/L)	24,80 (13,20-33,40)	24,00 (4,20-55,60)
LDH (UI/L)	169,00 (111,00-361,00)	206,00 (6,10-1492,00)
PCR (mg/dL)	8,50 (0,16-29,55)	0,51 (0,01-29,16)
PCT (ng/mL)	0,58 (0,02-25,57)	0,03 (0,02-5,93)
FERRITINA (ng/mL)	342,40 (43,91-3697,00)	95,64 (8,49-7491,00)

En la tabla 4.7 se puede comparar la estadística descriptiva (rango y mediana) de los biomarcadores analizados en SVP de los pacientes con meningitis bacteriana y vírica.

Tabla 4.7 Estadística descriptiva de los biomarcadores analizados en SVP de los pacientes con meningitis bacterianas, víricas, meningitis no infecciosas y sin meningitis. Valores expresados como: mediana (rango).

	Pacientes con meningitis infecciosa (n=30)		Pacientes sin meningitis infecciosa (n=126)	
	Meningitis vírica (n=12)	Meningitis bacteriana (n=18)	Meningitis no infecciosa (n=26)	Sin meningitis (n=100)
LEUCOCITOS (10³ cel/μL)	8,16 (6,65-14,99)	6,24 (0,58-26,30)	7,27 (5,12-12,46)	7,60 (1,72-19,30)
GLUCOSA (mg/dL)	92,50 (68,00-139,00)	121,00 (78,00-201,00)	104,00 (74,00-284,00)	98,50 (64,00-272,00)
PT (g/dL)	6,85 (5,00-7,90)	6,70 (3,90-7,70)	7,00 (4,40-8,60)	6,90 (4,70-9,70)
ADA (UI/L)	24,05 (18,30-33,40)	24,80 (13,20-31,00)	25,00 (12,50-55,60)	23,55 (4,20-53,10)
LDH (UI/L)	185,5 (111,0-361,0)	169,0 (112,0-297,0)	213,0 (127,0-351,0)	203,0 (6,1-1492,0)
PCR (mg/dL)	0,61 (0,16-11,78)	17,70 (2,60-29,55)	0,40 (0,01-19,11)	0,68 (0,02-29,16)
PCT (ng/mL)	0,05 (0,02-0,18)	1,45 (0,07-25,57)	0,03 (0,02-1,92)	0,04 (0,02-5,93)
FERRITINA (ng/mL)	102,79 (43,91-923,70)	542,5 (177,9-3697,0)	126,50 (8,63-1198,00)	91,42 (8,49-7491,00)

4.4. TEST DE ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA

4.4.1. CORRELACIÓN ENTRE LOS BIOMARCADORES

Se realizó estudio de correlación entre los biomarcadores analizados en LCR mediante el cálculo del índice de correlación (Rho) de Spearman, mostrándose los resultados en la tabla 4.11.

Tabla 4.11 Coeficientes del rango de correlación (Rho) de Spearman entre los biomarcadores cuantificados en LCR del total de pacientes incluidos en este estudio (n=156).

	GLUCOSA	PT	LDH	PCR	PCT	FERRITINA	ADA
LEUCOCITOS	-0,232 p=0,0039	0,585 p<0,0001	0,397 p<0,0001	0,318 p=0,0001	0,218 p=0,0065	0,379 p<0,0001	0,394 p<0,0001
GLUCOSA		-0,168 p=0,0364	p>0,05	-0,171 p=0,0330	p>0,05	p>0,05	p>0,05
PT			0,628 p<0,0001	0,334 p<0,0001	0,207 p=0,0098	0,542 p<0,0001	0,464 p<0,0001
LDH				0,426 p<0,0001	0,265 p=0,0010	0,483 p<0,0001	0,652 p<0,0001
PCR					0,396 p<0,0001	0,459 p<0,0001	0,372 p<0,0001
PCT						0,378 p<0,0001	0,275 p=0,0006
FERRITINA							0,400 p<0,0001

Asimismo, se realizó estudio de correlación entre los biomarcadores cuantificados en SVP mediante el cálculo del índice de correlación (Rho) de Spearman, mostrándose los resultados en la tabla 4.12.

Tabla 4.12 Coeficientes del rango de correlación (Rho) de Spearman entre los biomarcadores cuantificados en SVP.

	GLUCOSA	PT	LDH	PCR	PCT	FERRITINA	ADA
LEUCOCITOS	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-0,159 p=0,0474
GLUCOSA		p>0,05	0,389 p<0,0001	0,271 p=0,0007	0,320 p=0,0001	0,216 p=0,0071	0,311 p=0,0001
PT			p>0,05	-0,370 p<0,0001	-0,241 p=0,0027	-0,241 p=0,0027	p>0,05
LDH				0,312 p=0,0001	0,230 p=0,0041	0,424 p<0,0001	0,429 p<0,0001
PCR					0,719 p<0,0001	0,611 p<0,0001	0,347 p<0,0001
PCT						0,547 p<0,0001	0,275 p=0,0006
FERRITINA							0,162 p=0,0442

También se realizó estudio de correlación entre los biomarcadores cuantificados en LCR y SVP mediante el cálculo del índice de correlación (Rho) de Spearman, mostrándose los resultados en la tabla 4.13.

Tabla 4.13 Coeficientes del rango de correlación (Rho) de Spearman entre los biomarcadores cuantificados en LCR y SVP.

	LEUCOCITOS SVP	GLUCOSA SVP	PT SVP	LDH SVP	PCR SVP	PCT SVP	FERRITINA SVP	ADA SVP
LEUCOCITOS LCR	0,189 p=0,0185	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	0,197 p=0,0142	p>0,05
GLUCOSA LCR	p>0,05	0,454 p<0,0001	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
PT LCR	p>0,05	p>0,05	p>0,05	0,168 p=0,0363	p>0,05	0,188 p=0,0193	0,308 p=0,0001	p>0,05
LDH LCR	p>0,05	0,172 p=0,0323	p>0,05	0,224 p=0,0053	0,258 p=0,0013	0,264 p=0,0010	0,267 p=0,0009	0,163 p=0,0419
PCR LCR	p>0,05	0,160 p=0,0465	-0,317 p=0,0001	0,235 p=0,0034	0,631 p<0,0001	0,592 p<0,0001	0,551 p<0,0001	0,237 p=0,0031
PCT LCR	-0,245 p=0,0023	p>0,05	-0,184 p=0,0216	0,250 p=0,0019	0,370 p<0,0001	0,405 p<0,0001	0,320 p=0,0001	0,311 p=0,0001
FERRITINA LCR	-0,253 p=0,0017	0,222 p=0,0058	-0,170 p=0,0345	0,328 p<0,0001	0,278 p=0,0005	0,274 p=0,0006	0,515 p<0,0001	0,302 p=0,0002
ADA LCR	p>0,05	p>0,05	p>0,05	0,325 p=0,0001	0,224 p=0,0054	0,217 p=0,0068	0,163 p=0,0429	0,308 p=0,0001

4.4.2. ASOCIACIÓN ENTRE LOS BIOMARCADORES Y EL DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS

Para detectar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin meningitis infecciosa según los biomarcadores analizados en este trabajo se utilizó el test no paramétrico U de Mann-Whitney. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 4.14.

Tabla 4.14 Significación estadística de los biomarcadores cuantificados en LCR, SVP y su cociente (LCR/SVP) entre pacientes con y sin meningitis infecciosa.

	LCR	SVP	LCR/SVP
LEUCOCITOS	p<0,0001	p>0,05	p<0,0001
GLUCOSA	p=0,0072	p>0,05	p<0,0001
PT	p<0,0001	p>0,05	p<0,0001
ADA	p=0,0349	p>0,05	p=0,0080
LDH	p<0,0001	p>0,05	p<0,0001
PCR	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
PCT	p=0,0087	p<0,0001	p<0,0001
FERRITINA	p<0,0001	p<0,0001	p>0,05

Al igual que para diferenciar entre los pacientes con meningitis bacteriana de vírica, los resultados se muestran en la tabla 4.15.

Tabla 4.15 Significación estadística de los biomarcadores cuantificados en LCR, SVP y su cociente (LCR/SVP) entre los pacientes con meningitis bacteriana y vírica.

	LCR	SVP	LCR/SVP
LEUCOCITOS	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
GLUCOSA	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
PT	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,0169$
ADA	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
LDH	$p = 0,0327$	$p > 0,05$	$p = 0,0003$
PCR	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p = 0,0001$
PCT	$p = 0,0440$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
FERRITINA	$p > 0,05$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$

4.5. ANÁLISIS DE CURVAS COR DE EFICACIA DIAGNÓSTICA

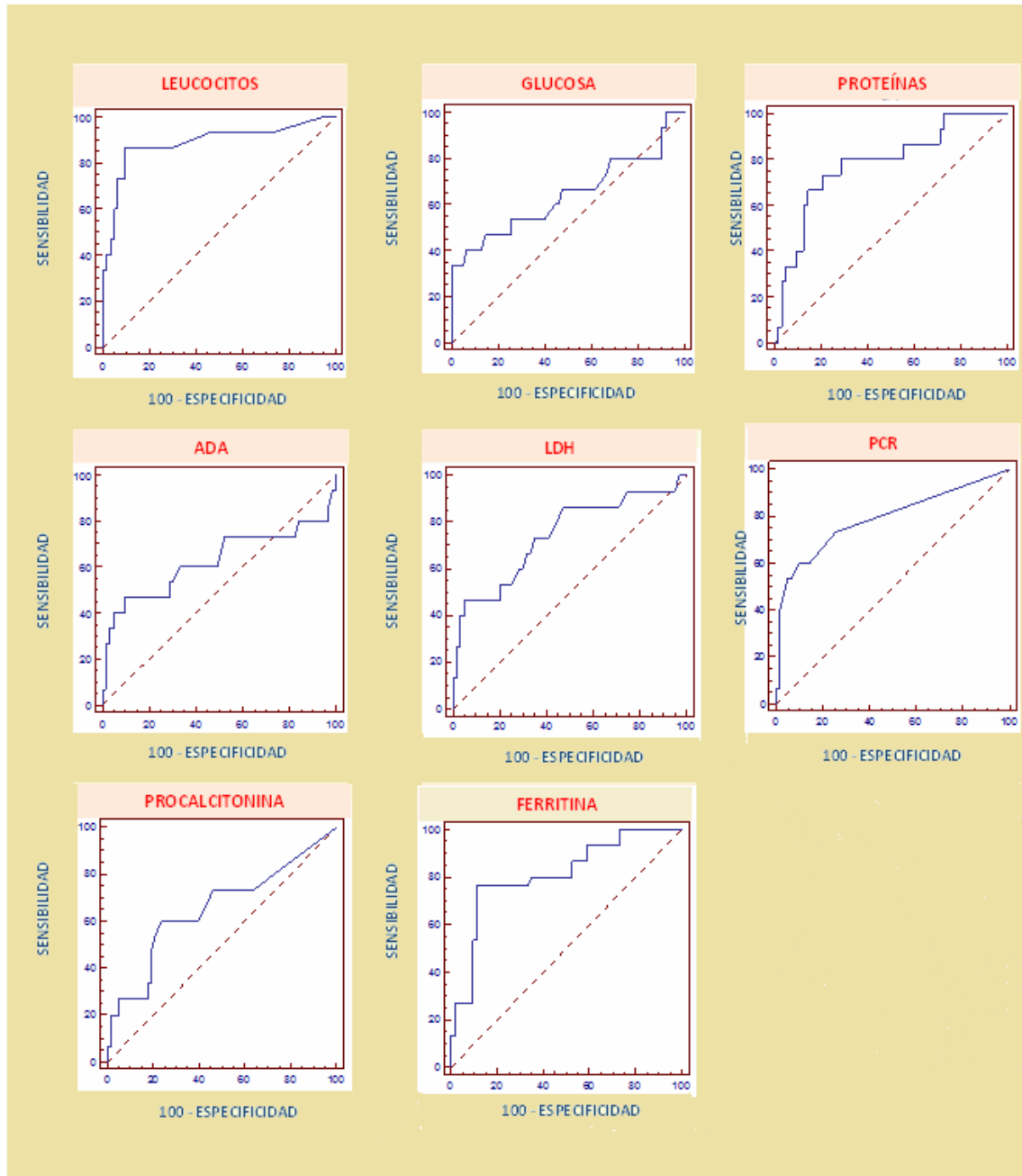
Para calcular la exactitud diagnóstica de cada biomarcador se realizó análisis estadístico mediante curvas COR y se calculó el área bajo la curva (ABC) de eficacia diagnóstica, así como el punto de corte óptimo con su sensibilidad y especificidad correspondientes.

4.5.1 EXACTITUD PARA EL DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS

INFECCIOSA

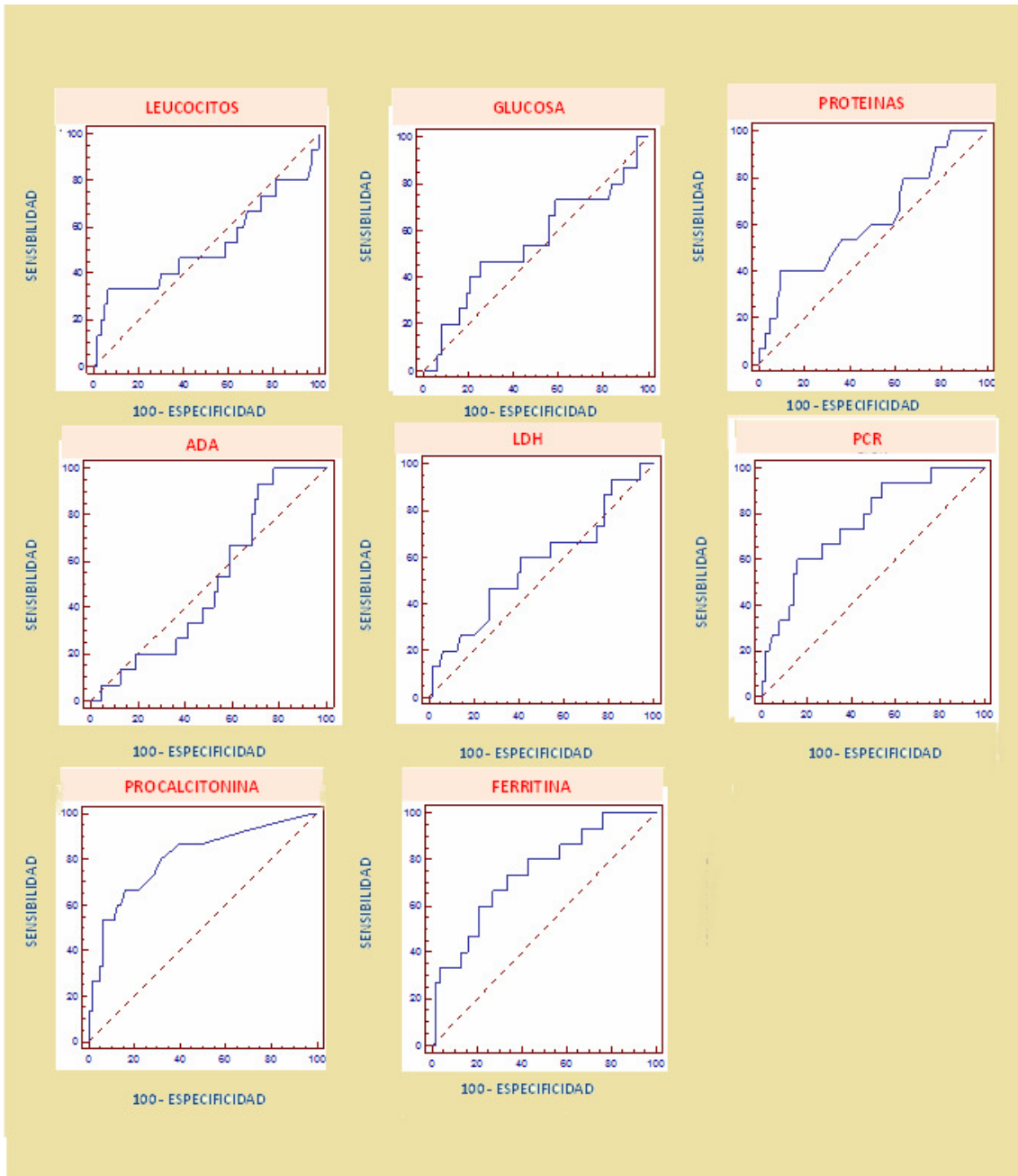
En la figura 4.1, se muestran las curvas COR obtenidas para el diagnóstico de meningitis infecciosa con los biomarcadores cuantificados en LCR.

Figura 4.1 Curvas COR de eficacia diagnóstica de los biomarcadores cuantificados en LCR para el diagnóstico de meningitis infecciosa.



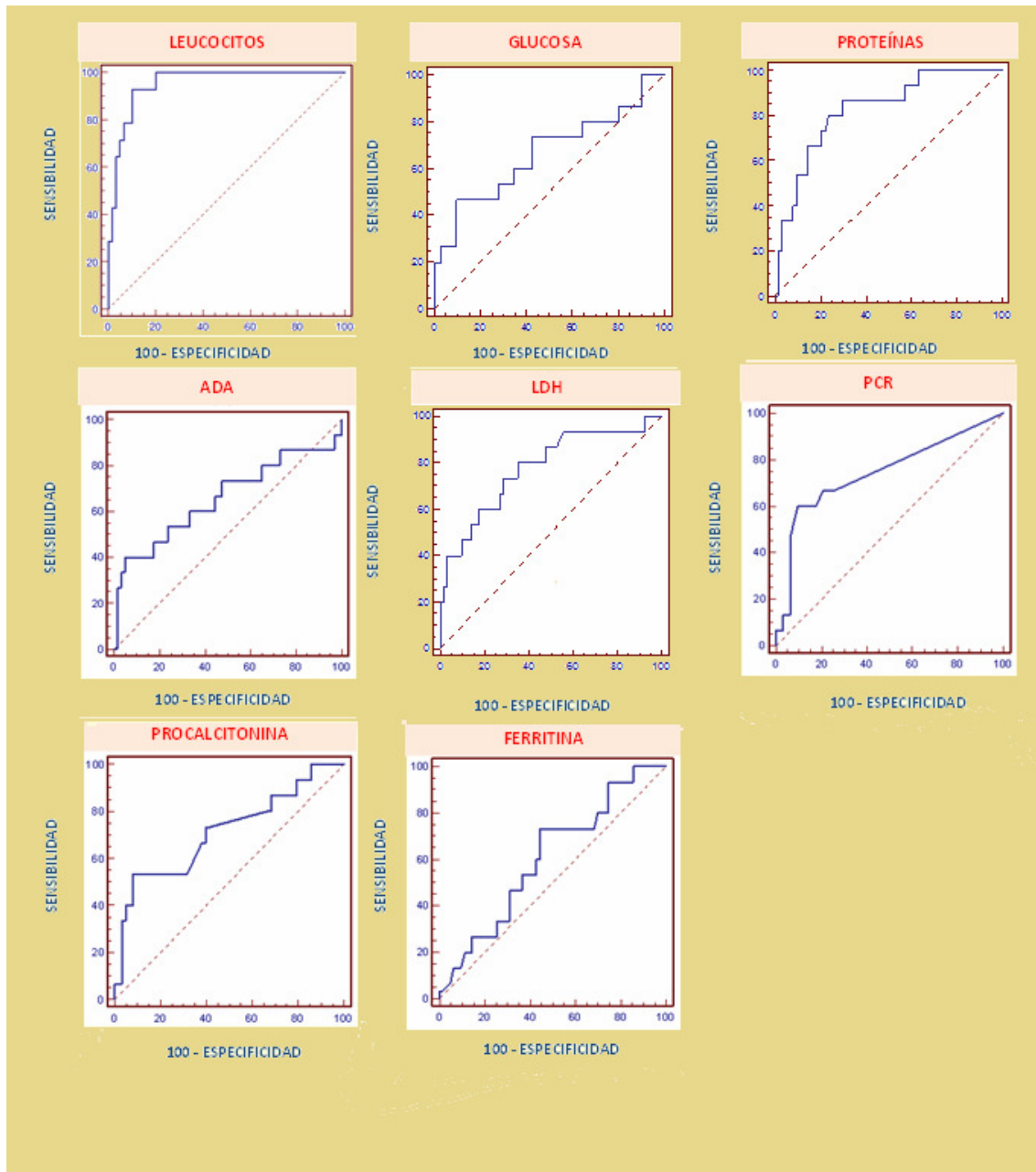
En la figura 4.2, se muestran las curvas COR obtenidas para el diagnóstico de meningitis infecciosa con los biomarcadores cuantificados en SVP.

Figura 4.2 Curvas COR de eficacia diagnóstica de los biomarcadores cuantificados en SVP para el diagnóstico de meningitis infecciosa.



En la figura 4.3, se muestran las curvas COR obtenidas para el diagnóstico de meningitis infecciosa con los biomarcadores expresados como el cociente entre LCR y SVP.

Figura 4.3 Curvas COR de eficacia diagnóstica de los biomarcadores expresados como el cociente entre LCR y SVP para el diagnóstico de meningitis infecciosa.



En la tabla 4.16 se muestran los resultados obtenidos de las ABC para el diagnóstico diferencial de meningitis infecciosa y no meningitis infecciosa con los biomarcadores cuantificados en LCR, SVP y su cociente (LCR/SVP).

Tabla 4.16 Resultados obtenidos de las ABC con el intervalo de confianza del 95% para el diagnóstico de meningitis infecciosa con los biomarcadores cuantificados en LCR, SVP y su cociente.

	LCR	SVP	LCR/SVP
LEUCOCITOS	0,888 (0,828-0,933)	p>0,05	0,948 (0,901-0,977)
GLUCOSA	0,641 (0,56-0,716)	p>0,05	0,670 (0,590-0,743)
PT	0,782 (0,709-0,844)	p>0,05	0,822 (0,752-0,878)
ADA	0,625 (0,544-0,701)	p>0,05	0,656 (0,576-0,730)
LDH	0,743 (0,667-0,810)	p>0,05	0,767 (0,693-0,831)
PCR	0,757 (0,682-0,822)	0,760 (0,686-0,825)	p>0,05
PCT	0,654 (0,574-0,729)	0,806 (0,736-0,865)	0,713 (0,635-0,783)
FERRITINA	0,812 (0,742-0,870)	0,745 (0,669-0,811)	p>0,05

Los puntos de corte óptimos (cut-off) con su sensibilidad y especificidad, de los biomarcadores cuantificados en LCR, para el diagnóstico de meningitis infecciosa se muestran en la tabla 4.17.

Tabla 4.17 Punto de corte óptimo (cut-off) con su sensibilidad y especificidad correspondientes de los biomarcadores cuantificados en LCR para el diagnóstico de meningitis infecciosa con su intervalo de confianza del 95%.

	cut-off	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
LEUCOCITOS	15 (cel/ μ L)	86,7 (69,3-96,2)	90,5 (84,0-95,0)
GLUCOSA	45 (mg/dL)	40,0 (22,7-59,4)	93,7 (87,9-97,2)
PT	63 (mg/dL)	73,3 (54,1-87,7)	79,4 (71,2-86,1)
ADA	8,7 (UI/L)	46,7 (28,4-65,7)	90,5 (84,0-95,0)
LDH	39 (UI/L)	46,7 (28,4-65,7)	95,2 (89,9-98,2)
PCR	0,02 (mg/dL)	60,0 (40,6-77,3)	90,5 (84,0-95,0)
PCT	0,07 (ng/mL)	60,0 (40,6-77,3)	76,2 (67,8-83,3)
FERRITINA	8,39 (ng/mL)	76,7 (57,7-90,0)	88,9 (82,1-93,8)

Los puntos de corte óptimos para la sensibilidad y especificidad, utilizando los biomarcadores determinados en SVP, se muestran en la tabla 4.18.

Tabla 4.18 Punto de corte óptimo (cut-off) con su sensibilidad y especificidad correspondientes de los biomarcadores determinados en SVP para el diagnóstico de meningitis infecciosa con su intervalo de confianza del 95%.

	cut-off	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
LEUCOCITOS	$p > 0,05$		
GLUCOSA			
PT			
ADA			
LDH			
PCR	5,95 (mg/dL)	60,0 (40,6-77,3)	84,1 (76,6-90,0)
PCT	0,12 (ng/mL)	66,7 (47,2-82,7)	84,1 (76,6-90,0)
FERRITINA	160,8 (ng/mL)	73,3 (54,1-87,7)	66,7 (57,7-74,8)

Utilizando los biomarcadores expresados según el cociente entre LCR y SVP se obtienen siguientes puntos de corte óptimos, sensibilidad y especificidad, para el diagnóstico de meningitis infecciosa, que se muestran en la tabla 4.19.

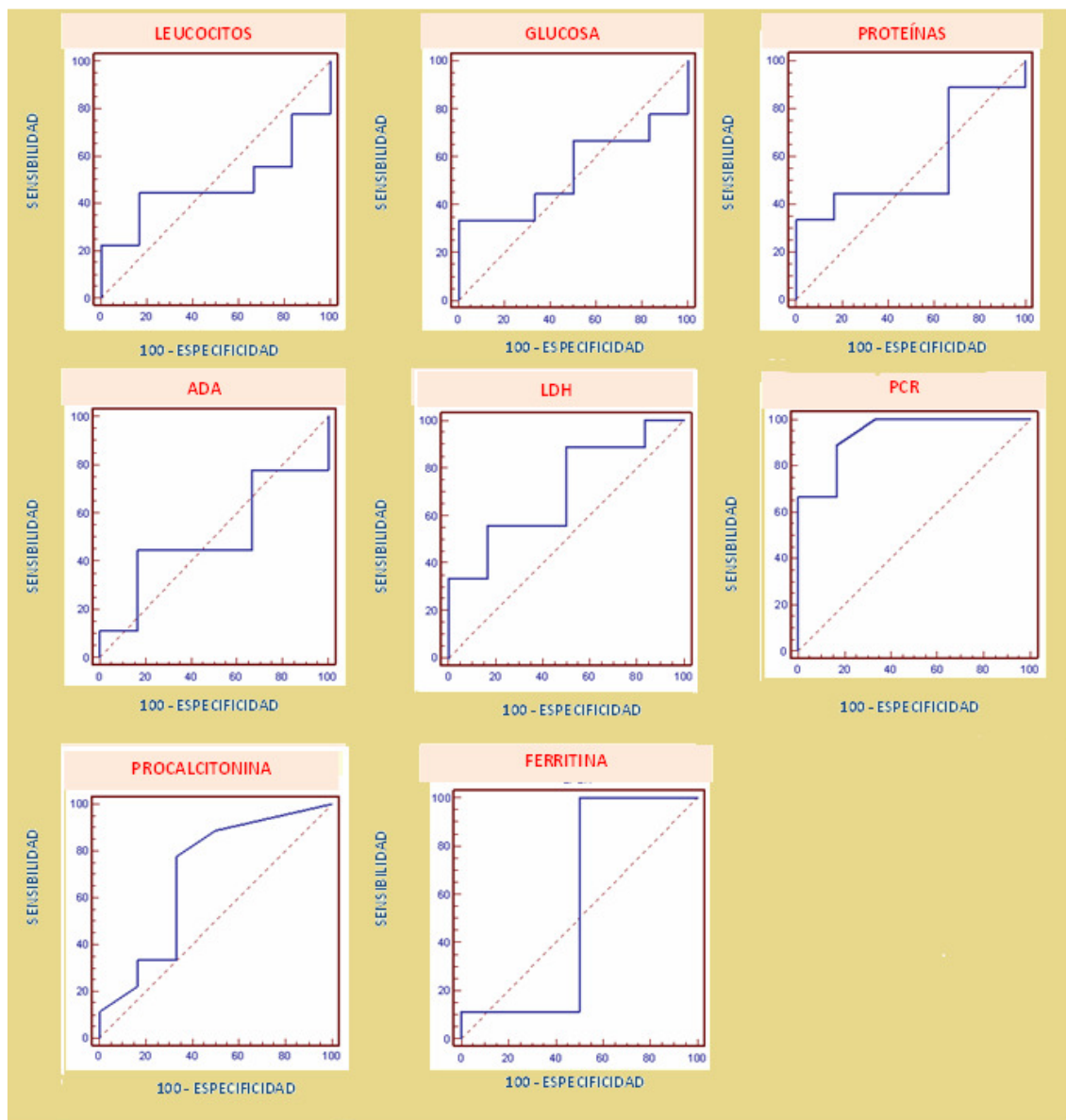
Tabla 4.19 Punto de corte óptimo (cut-off) con su sensibilidad y especificidad correspondientes utilizando los biomarcadores expresados según el cociente entre LCR y SVP para el diagnóstico de meningitis infecciosa con su intervalo de confianza del 95%.

	cut-off	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
LEUCOCITOS	$1,23 \times 10^{-3}$	93,3 (77,9-99,0)	88,9 (82,1-93,8)
GLUCOSA	0,488	46,7 (28,4-65,7)	90,5 (84,0-95,0)
PT	$7,13 \times 10^{-3}$	86,7 (69,3-96,2)	68,3 (59,4-76,3)
ADA	0,473	40,0 (22,7-59,4)	95,2 (89,9-98,2)
LDH	0,096	80,0 (61,4-92,2)	65,1 (56,1-73,4)
PCR	p>0,05		
PCT	0,143	53,3 (34,3-71,6)	92,1 (85,9-96,1)
FERRITINA	p>0,05		

4.5.2 EXACTITUD PARA DIFERENCIAR MENINGITIS BACTERIANAS DE VÍRICAS

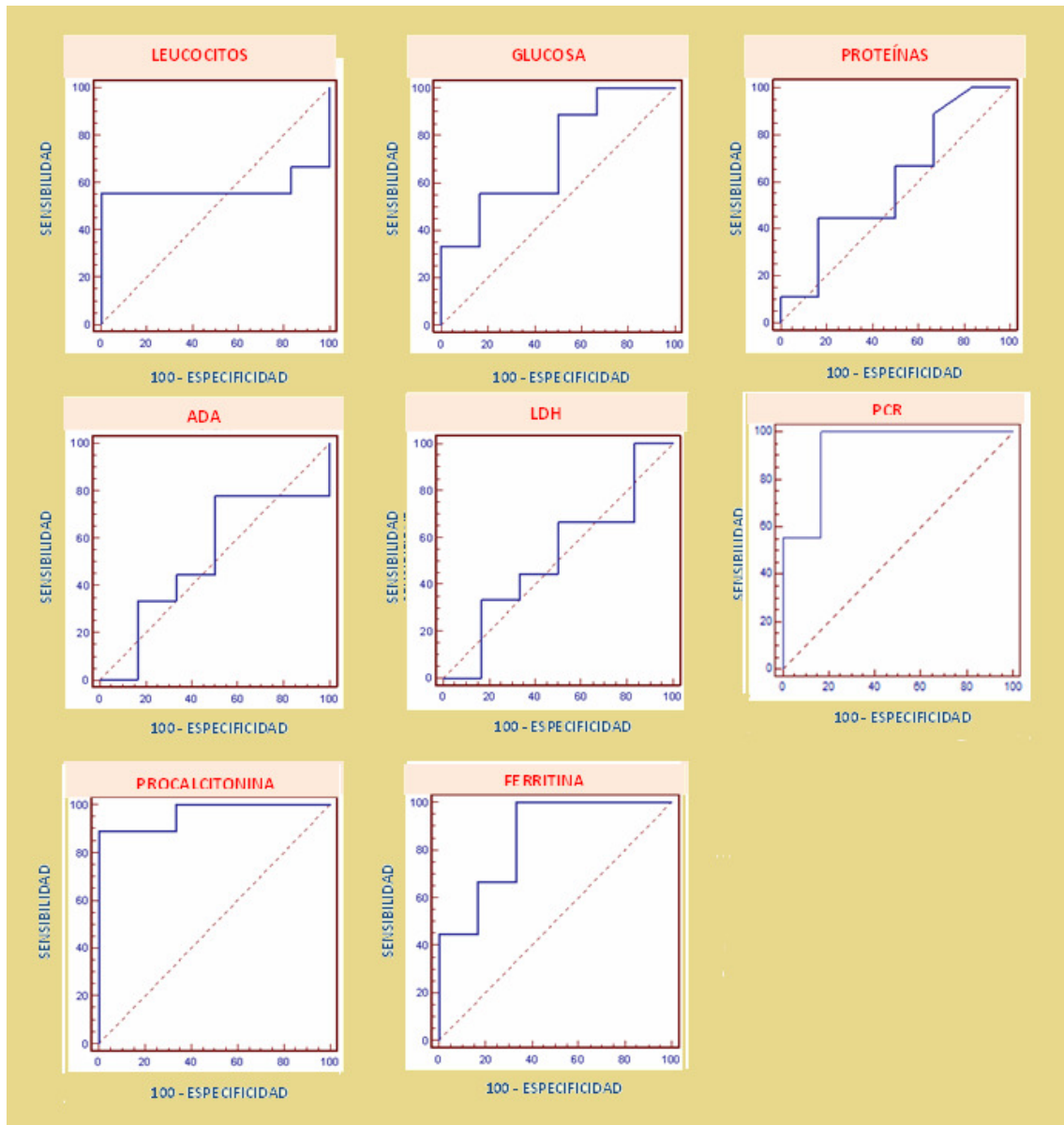
En la figura 4.4, se muestran las curvas COR obtenidas para diferenciar meningitis bacterianas de víricas con los biomarcadores determinados en LCR.

Figura 4.4 Curvas COR de eficacia diagnóstica de los biomarcadores en LCR para diferenciar meningitis bacterianas de víricas.



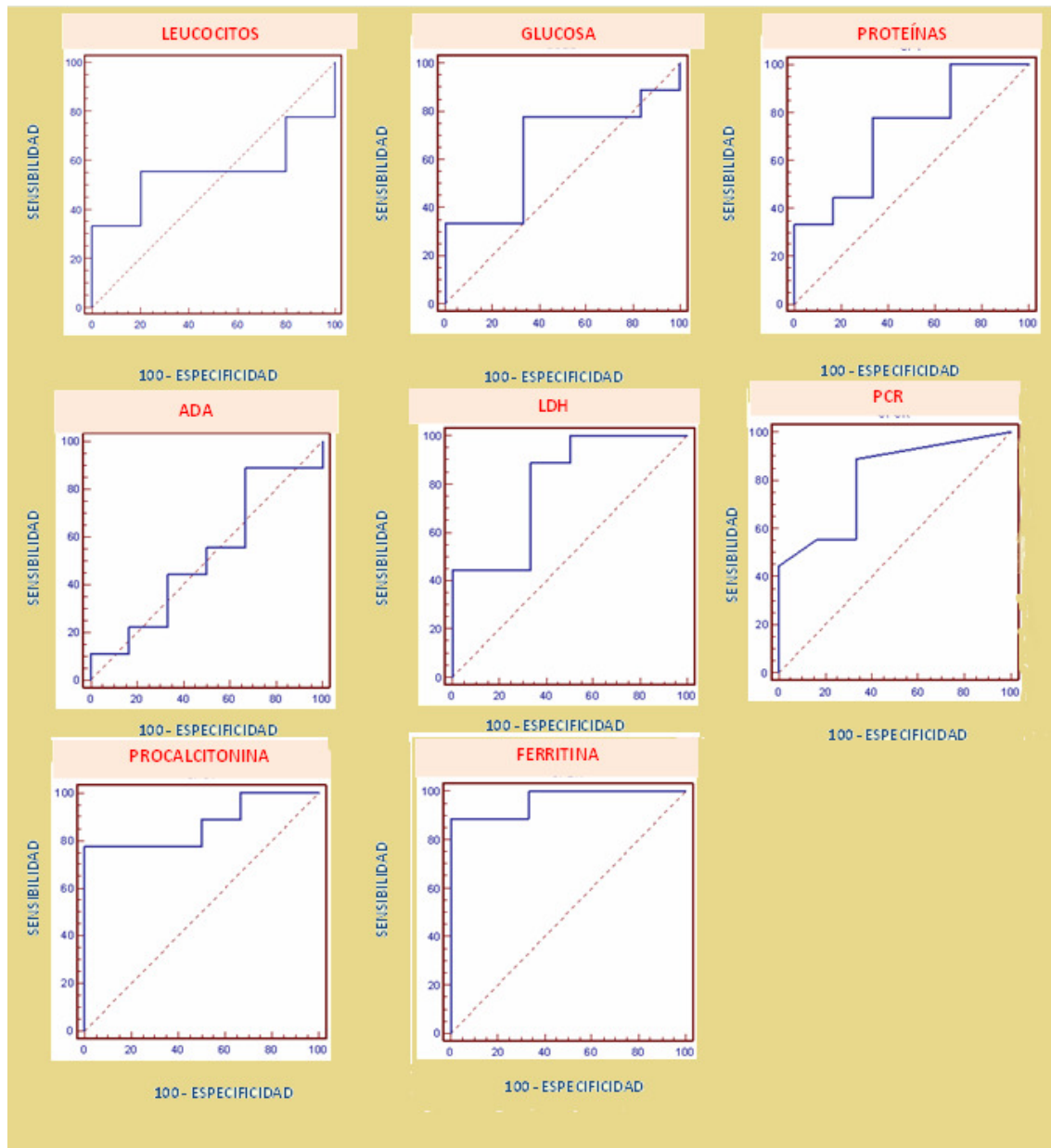
En la figura 4.5, se muestran las curvas COR obtenidas para diferenciar meningitis bacterianas de víricas con los biomarcadores determinados en sangre.

Figura 4.5 Curvas COR de eficacia diagnóstica de los biomarcadores en SVP para diferenciar meningitis bacterianas de víricas.



En la figura 4.6, se muestran las curvas COR obtenidas para diferenciar meningitis bacterianas de víricas con los biomarcadores expresados como el cociente entre LCR y sangre.

Figura 4.6 Curvas COR de eficacia diagnóstica de los biomarcadores expresados como el cociente entre LCR y SVP para diferenciar meningitis bacterianas de víricas.



En la tabla 4.20 se muestran los resultados obtenidos de las ABC para diferenciar meningitis bacterianas de víricas con los biomarcadores determinados en líquido cefalorraquídeo (LCR), SVP y su cociente.

Tabla 4.20 Resultados obtenidos de las ABC para el diferenciar meningitis bacterianas de víricas con los biomarcadores determinados en LCR, SVP y su cociente con su intervalo de confianza del 95%.

	LCR	SVP	LCR/ SVP
LEUCOCITOS	p>0,05	p>0,05	p>0,05
GLUCOSA	p>0,05	p>0,05	p>0,05
PT	p>0,05	p>0,05	0,722 (0,529-0,869)
ADA	p>0,05	p>0,05	p>0,05
LDH	0,704 (0,510-0,855)	p>0,05	0,796 (0,610-0,920)
PCR	0,898 (0,732-0,977)	0,926 (0,769-0,988)	p>0,05
PCT	0,694 (0,500-0,848)	0,963 (0,822-0,995)	0,870 (0,697-0,964)
FERRITINA	p>0,05	0,852 (0,675-0,954)	0,963 (0,822-0,995)

Los puntos de corte óptimos (cut-off) con su sensibilidad y especificidad, de los biomarcadores determinados en LCR, para diferenciar meningitis bacterianas de víricas se muestran en la tabla 4.21.

Tabla 4.21 Punto de corte óptimo (cut-off) con su sensibilidad y especificidad correspondientes de los biomarcadores determinados en LCR para diferenciar meningitis bacterianas de víricas con su intervalo de confianza del 95%.

	cut-off	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
LEUCOCITOS	$p > 0,05$		
GLUCOSA			
PT			
ADA			
LDH	46 (UI/L)	55,6 (30,8-78,4)	83,3 (51,6-97,4)
PCR	0,01 (mg/dL)	88,9 (65,2-98,3)	83,3 (51,6-97,4)
PCT	0,04 (ng/mL)	77,8 (52,4-93,5)	66,7 (34,9-89,9)
FERRITINA	$p > 0,05$		

Los puntos de corte óptimos con su sensibilidad y especificidad para diferenciar meningitis bacterianas de víricas, utilizando los biomarcadores determinados en SVP, se muestran en la tabla 4.22.

Tabla 4.22 Punto de corte óptimo (cut-off) con su sensibilidad y especificidad correspondientes de los biomarcadores determinados en SVP para diferenciar meningitis bacterianas de víricas con su intervalo de confianza del 95%.

	cut-off	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
LEUCOCITOS	$p > 0,05$		
GLUCOSA			
PT			
ADA			
LDH			
PCR	1,4 (mg/dL)	100,0 (81,3-100,0)	83,3 (51,6-97,4)
PCT	0,18 (ng/mL)	88,9 (65,2-98,3)	100,0 (73,4-100,0)
FERRITINA	135,1 (ng/mL)	100,0 (81,3-100,0)	66,7 (34,9-89,9)

Utilizando los biomarcadores expresados según el cociente entre LCR y SVP se obtienen los siguientes puntos de corte óptimos, sensibilidad y especificidad, para diferenciar meningitis bacterianas de víricas, que se muestran en la tabla 4.23.

Tabla 4.23 Punto de corte óptimo (cut-off) con su sensibilidad y especificidad correspondientes utilizando los biomarcadores expresados según el cociente entre LCR y SVP, para diferenciar meningitis bacterianas de víricas con su intervalo de confianza del 95%.

	cut-off	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
LEUCOCITOS	p>0,05		
GLUCOSA			
PT	11,17 x 10 ⁻³	77,8 (52,4-93,5)	66,7 (34,9-89,9)
ADA	p>0,05		
LDH	0,112	88,9 (65,2-98,3)	66,7 (34,9-89,9)
PCR	p>0,05		
PCT	0,138	77,8 (52,4-93,5)	100,0 (73,4-100,0)
FERRITINA	0,035	88,9 (65,2-98,3)	100,0 (73,4-100,0)

5

DISCUSIÓN

5.1. DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS INFECCIOSA

Todos los biomarcadores analizados en LCR presentaron diferencias estadísticamente significativas para diferenciar pacientes con meningitis infecciosa del resto de pacientes, en cambio, en SVP sólo fueron útiles la PCR, la PCT y la ferritina. El uso del cociente LCR/SVP mejoró la exactitud de todos los biomarcadores menos la PCR, la PCT y la ferritina. Los biomarcadores con mayor exactitud para el diagnóstico de meningitis infecciosa fueron el recuento de leucocitos, las PT y la ferritina en LCR.

El incremento de leucocitos en LCR se denomina pleocitosis. Se considera diagnóstico de meningitis un recuento superior a 10 células/ μL ⁹⁸. En este estudio se obtuvo un punto de corte óptimo de 15 células/ μL para el diagnóstico de meningitis infecciosa. Utilizando el recuento de leucocitos expresado como el cociente LCR/SVP se obtiene la máxima precisión diagnóstica, con una sensibilidad y especificidad cercanas al 90%.

Los valores de glucosa en LCR presentan una relación lineal con los niveles de glucosa en suero, siendo aproximadamente el 60% de su valor en suero⁹⁹. En algunos estudios, la concentración de glucosa en el LCR de un adulto sano oscila entre 50 y 80 mg/dL⁹⁴. El consumo de glucosa en líquido biológico es un marcador clásico de enfermedad infecciosa. En este trabajo, la concentración de glucosa en LCR presenta un punto de corte óptimo de 45 mg/dL con una especificidad alta (93,7%) pero con una sensibilidad baja (40%). Al igual que en otros trabajos¹⁰⁰, se mejora la precisión de la glucosa para el

diagnóstico de meningitis infecciosa utilizando el cociente LCR/SVP llegando al 46,7% de sensibilidad manteniendo una alta especificidad.

En recién nacidos, la concentración de PT en LCR es elevada: 30-140 mg/dL, debido a la inmadurez de la BHE, pero desciende de forma gradual durante el primer año de vida, y se mantiene a concentraciones bajas durante la infancia. En el adulto, la concentración de PT en LCR es de 15-45 mg/dL y va aumentando con la edad^{101,102}. En las meningitis la concentración de PT en LCR suele estar elevada¹⁰². Con un punto de corte de 63 mg/dL se ha obtenido una sensibilidad y especificidad cercanas al 75% para el diagnóstico de meningitis infecciosa. Al igual que con la glucosa, con las PT también se ha obtenido una mayor precisión para el diagnóstico de meningitis infecciosa utilizando el cociente LCR/SVP, presentando una elevada sensibilidad (86,7%).

Los estudios publicados sobre la determinación de la ADA en LCR, concluyen que es una prueba útil en el diagnóstico precoz de meningitis tuberculosa aunque también puede estar elevada en meningitis bacterianas. Una de las limitaciones de este estudio es que no hubo ningún caso de meningitis tuberculosa durante el periodo de reclutamiento de los pacientes y no se pudo incluir ningún caso, por lo que la valoración de este parámetro se limita al diagnóstico de meningitis bacterianas y víricas. Aunque se obtuvo una baja precisión para el diagnóstico de meningitis infecciosa con la ADA en LCR (ABC = 0,625), presentó una alta especificidad (90,5%) con un punto de corte de 8,7 UI/L. La precisión también se mejoró ligeramente utilizando el cociente LCR/SVP.

En cuanto a los biomarcadores de la inflamación analizados en este estudio:

La concentración de LDH en LCR en condiciones normales es aproximadamente la décima parte de la que se encuentra en plasma (<25 UI/L) produciéndose un incremento en los pacientes con meningitis infecciosa.

En este trabajo se obtuvo un punto de corte óptimo de 39 UI/L con una elevada especificidad (95,2%), aunque con escasa sensibilidad (46,7%). Utilizando la LDH expresada como el cociente entre LCR y suero se mejora ligeramente su precisión para el diagnóstico de meningitis infecciosa.

Los niveles de PCR y PCT en líquidos biológicos no han demostrado una mayor precisión para el diagnóstico de meningitis infecciosa en comparación con los niveles séricos⁷⁵. En este trabajo la PCR y la PCT en LCR tampoco aumentaron la exactitud para el diagnóstico de meningitis infecciosa que presentan ambos marcadores cuantificados en suero, ni se mejoró con los valores del cociente LCR/SVP. Esto puede ser debido a que ambos marcadores se encuentran en muy bajas concentraciones en LCR y serían necesarios métodos con límites de detección más bajos. La mediana de la PCR en LCR de los pacientes sin meningitis y de los pacientes con meningitis víricas fue 0,01 mg/dL (igual al límite de detección) y de la PCT 0,03 ng/mL (muy cercana al límite de detección), aumentando en las meningitis bacterianas (0,10 mg/dL y 0,10 ng/mL respectivamente) pero manteniéndose muy por debajo de los valores de referencia séricos. Tanto para el diagnóstico de meningitis infecciosa como para diferenciar meningitis bacterianas de víricas se obtienen

puntos de corte próximos a los límites de detección de la prueba con la PCR y la PCT en LCR. En cambio en suero, las medianas de PCR y PCT fueron muy superiores en las meningitis bacterianas (17,70 mg/dL y 1,45 ng/mL) que en el resto de pacientes, y se obtienen puntos de corte mayores a los obtenidos en LCR. Tanto la PCR como la PCT séricas presentaron una alta especificidad (84,1%) para el diagnóstico de meningitis infecciosas con puntos de corte de 5,95 mg/dL con la PCR y de 0,12 ng/mL con la PCT, siendo la PCT ligeramente más sensible que la PCR.

La ferritina, al igual que los demás reactantes de fase aguda, se eleva en pacientes con meningitis. En este trabajo, la ferritina en LCR presentó una mayor exactitud que en suero y resultó el segundo biomarcador en LCR con una mayor precisión (AUC = 0,812) para el diagnóstico de meningitis infecciosa después del recuento de leucocitos. La concentración de ferritina en LCR es muy inferior a la cuantificada en suero, de tal manera que con un punto de corte de 8,39 ng/mL se obtuvo una sensibilidad del 76,7% y una especificidad del 88,9%.

Con el fin de disminuir el número de falsos positivos podemos seleccionar los biomarcadores determinados en LCR o SVP con una alta especificidad. En la tabla 5.1 se muestran los biomarcadores estudiados en este trabajo con una alta especificidad ($\geq 80\%$) para el diagnóstico de meningitis infecciosa.

Tabla 5.1 Criterios bioquímicos específicos de meningitis infecciosa.

BIOMARCADOR	MUESTRA	MENINGITIS INFECCIOSA
Leucocitos	LCR	> 15 cel/uL
PT	LCR	> 63 mg/dL
Glucosa	LCR	< 45 mg/dL
ADA	LCR	> 8,7 UI/L
LDH	LCR	> 39 UI/L
Ferritina	LCR	> 8,39 ng/mL
PCR	LCR	> 0,02 mg/dL
	Suero	> 5,95 mg/dL
PCT	Suero	> 0,12 ng/mL

5.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE MENINGITIS BACTERIANA Y VÍRICA

De todos los biomarcadores analizados en LCR, sólo la LDH, PCR y PCT, presentaron diferencias estadísticamente significativas para diferenciar entre meningitis bacteriana y vírica; y en SVP fueron útiles la PCR, la PCT y la ferritina. Utilizando el cociente de LCR/SVP se mejoró la exactitud de la LDH y la ferritina. Las PT sólo fueron útiles cuando se utilizó el cociente LCR/SVP.

Aunque otros estudios proponen al recuento de leucocitos en LCR como marcador para distinguir entre meningitis bacterianas y no bacterianas,

obteniendo una alta sensibilidad y especificidad con un punto de corte óptimo de 321 células/ μL ¹⁰³, en este trabajo no se obtuvo significación estadística.

Por otro lado, si bien un nivel de glucosa muy disminuido en el LCR puede predecir la presencia de meningitis bacteriana, en este estudio, la concentración de glucosa no presentó utilidad para distinguir entre meningitis bacterianas de víricas.

En las meningitis bacterianas se produce una mayor elevación de la concentración de PT en LCR que en las víricas. Hay trabajos que obtienen una especificidad del 99% con valores de PT en LCR superiores a 150 mg/dL¹⁰⁴ y otros que obtienen el 100% de sensibilidad con valores superiores a 60 mg/dL¹⁰⁵. En este trabajo las PT en LCR no fueron útiles para diferenciar meningitis bacterianas de víricas, en cambio se obtuvo una sensibilidad cercana al 80% utilizando el cociente de PT entre LCR/SVP.

Concentraciones elevadas de LDH pueden diferenciar las meningitis bacterianas de las víricas, ya que en la mayoría de las meningitis bacterianas la concentración de esta enzima se encuentra elevada¹⁰⁶. Concentraciones de LDH en LCR superiores a 46 UI/L presentaron una especificidad del 83,3%. Utilizando el cociente LCR/SVP se mejoró la exactitud de esta enzima.

Al igual que en otros trabajos^{57,70,107}, la PCR en LCR fue útil para diferenciar meningitis bacterianas de víricas, pero en este estudio presentó una precisión ligeramente superior cuando se cuantifica en suero (ABC=0,926) que cuando se cuantifica en LCR (ABC=0,898), y no fue útil el cociente de PCR entre LCR/SVP ($p>0,05$). La PCR en suero mostró un 100% de sensibilidad y

un 83,3% de especificidad con un punto de corte de 1,4 mg/dL para diferenciar meningitis bacterianas de víricas. En la tabla 5.2 se compara con los puntos de corte obtenidos en otros estudios, en donde podemos observar que la mayoría de ellos presentan puntos de corte superiores a éste, pero con una sensibilidad menor. De estos 8 estudios, 5 de ellos confieren a la PCR sérica una mayor sensibilidad que especificidad.

Tabla 5.2 Comparación de estudios de PCR sérica para diferenciar meningitis bacterianas de víricas.

Estudio	n (MB/MV)	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Schwarz et al ¹⁰⁸ (2000)	30 (16/14)	0,8 mg/dL	94,0 %	57,0 %
Jereb et al ⁷⁵ (2001)	45 (20/25)	5,0 mg/dL	90,0 %	92,0 %
Knudsen et al ¹⁰⁹ (2007)	22 (10/12)	4,0 mg/dL	90,0 %	75,0 %
Ray et al ¹¹⁰ (2007)	151 (18/133)	2,2 mg/dL	78,0 %	74,0 %
Viallon et al ¹¹¹ (2011)	253 (35/218)	3,7 mg/dL	86,0%	84,0 %
O et al ¹¹² (2012)	63 (20/43)	6,0 mg/dL	85,0 %	88,0 %
Morales et al ⁵⁰ (2016)	71 (38/33)	9,0 mg/dL	67,5 %	86,3 %
Cuadros et al (2017)	30 (18/12)	1,4 mg/dL	100,0 %	83,3 %

MB: meningitis bacteriana; MV: meningitis vírica

En otros trabajos, la PCT en LCR fue significativamente mayor en pacientes con meningitis bacteriana en comparación con pacientes con meningitis viral o sin meningitis, siendo un marcador útil para el diagnóstico de meningitis bacteriana, llegando a presentar una alta exactitud diagnóstica^{71,73,74}. En este estudio, la PCT en LCR mostró una baja precisión para diferenciar meningitis bacterianas de víricas (ABC=0,694), en cambio presentó una alta exactitud cuando se cuantifica en suero (ABC=0,963), no siendo mejorada si se utiliza el cociente LCR/SVP (ABC=0,870). Con la PCT sérica se obtuvo el 88,9% de sensibilidad y el 100% de especificidad con un punto de corte de 0,18 ng/mL, muy inferior al valor de referencia. Aunque la exactitud diagnóstica de la PCT sérica es similar a la obtenida en otros trabajos

publicados, existen discrepancias con respecto al punto de corte óptimo. Esta variabilidad puede ser por el tamaño muestral, los distintos tipos de pacientes incluidos y las diferencias entre los métodos empleados para la cuantificación de la PCT.

En la tabla 5.3 podemos comparar los puntos de corte obtenidos en este estudio con otros trabajos que utilizaron el mismo método para determinar la PCT (BRAHMS KRYPTOR SYSTEMS), en donde se observa que la mayoría de ellos presentan puntos de corte óptimos inferiores al valor de referencia (<0,5 ng/mL). Todos estos trabajos confieren a la PCT sérica una alta especificidad, llegando al 100% en 3 de los 4 estudios.

Tabla 5.3 Comparación de estudios con la misma metodología para la determinación de la PCT sérica (BRAHMS KRYPTOR SYSTEMS) para diferenciar meningitis bacterianas de víricas.

Estudio	n (MB/MV)	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Knudsen et al ¹⁰⁹ (2007)	22 (10/12)	0,25 ng/mL	90,0 %	92,0 %
Ray et al ¹¹⁰ (2007)	151 (18/133)	2,13 ng/mL	87,0 %	100,0 %
Viallon et al ¹¹¹ (2011)	253 (35/218)	0,28 ng/mL	97,0 %	100,0 %
Cuadros et al (2017)	30 (18/12)	0,18 ng/mL	88,9 %	100,0 %

MB: meningitis bacteriana; MV: meningitis vírica

En un gran número de trabajos la PCT es muy superior a la PCR para el diagnóstico de meningitis bacteriana^{48-52,76,110-113}. En este estudio cuando se determinó en suero la PCT fue superior a la PCR, pero ambos biomarcadores mostraron una alta exactitud, resultando la PCR muy sensible y la PCT muy

específica, por lo que su combinación permite diagnosticar un mayor número de meningitis bacterianas. En cambio, en LCR la PCR fue muy superior a la PCT, tanto para el diagnóstico de meningitis infecciosa como para diferenciar entre meningitis bacterianas y víricas.

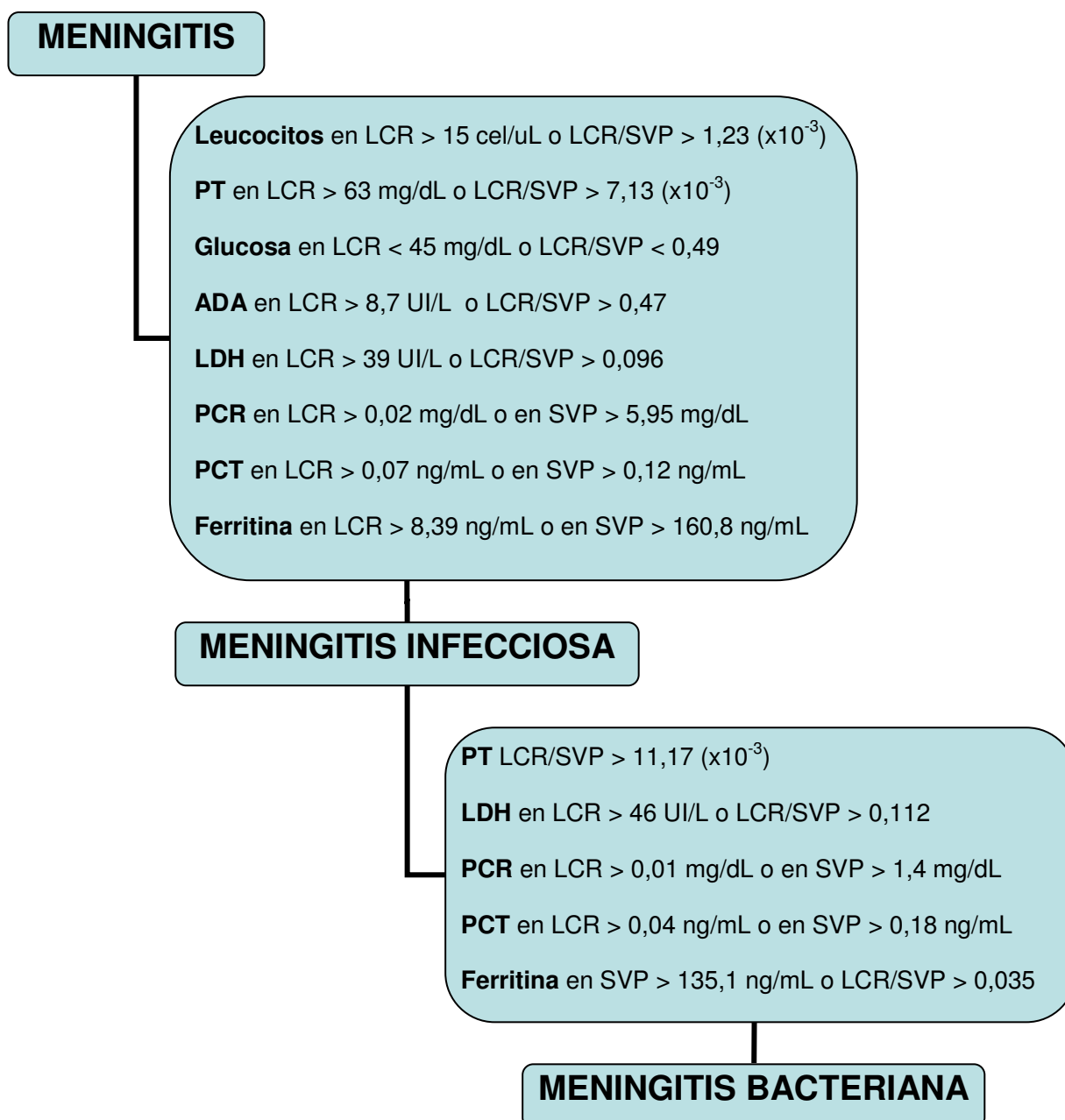
Con la ferritina en LCR no se obtuvo significación estadística para diferenciar meningitis bacterianas de víricas, en cambio, se obtiene una alta exactitud cuando se determina en suero ($ABC = 0,852$). Con un punto de corte de 135 ng/mL se obtuvo el 100% de sensibilidad con un 66,7% de especificidad. Se mejoró su precisión cuando se utilizó el cociente LCR/SVP.

Con el fin de disminuir el número de falsos positivos podemos seleccionar los biomarcadores determinados en LCR o SVP con una alta especificidad. En la tabla 5.4 se muestran los biomarcadores estudiados en este trabajo con una alta especificidad ($\geq 80\%$) para diferenciar meningitis bacterianas de víricas.

Tabla 5.4 Criterios bioquímicos específicos para diferenciar meningitis bacterianas de víricas.

BIOMARCADOR	MUESTRA	MENINGITIS BACTERIANA
LDH	LCR	> 46 UI/L
PCR	LCR	> 0,01 mg/dL
	Suero	> 1,4 mg/dL
PCT	Suero	> 0,18 ng/dL

Con los resultados obtenidos en este trabajo, se propone el siguiente algoritmo diagnóstico de meningitis infecciosa:



6

CONCLUSIONES

1. **Los biomarcadores de inflamación** son útiles para el diagnóstico de las meningitis infecciosas y para su diferenciación entre bacterianas y víricas.
2. **El recuento de leucocitos en LCR (pleocitosis)** es el mejor biomarcador para el diagnóstico de meningitis infecciosa, presentando una alta exactitud diagnóstica, mejorándose cuando se utiliza el cociente LCR/SVP. No ha mostrado utilidad para diferenciar meningitis bacterianas de víricas.
3. **Las PT en LCR** presenta una alta exactitud para el diagnóstico de meningitis infecciosa, mejorándose cuando se utiliza el cociente LCR/SVP. Sólo mostró utilidad para diferenciar meningitis bacterianas de víricas cuando se utiliza el cociente LCR/SVP.
4. **El consumo de glucosa en LCR** fue útil para el diagnóstico de meningitis infecciosa, mejorándose cuando se utiliza el cociente LCR/SVP. No ha mostrado utilidad para diferenciar meningitis bacterianas de víricas.
5. **La ADA en LCR** presentó una escasa exactitud para el diagnóstico de meningitis infecciosa, mejorándose cuando se utiliza el cociente LCR/SVP. No ha mostrado utilidad para diferenciar meningitis bacterianas de víricas.
6. **La LDH en LCR** fue útil para el diagnóstico de meningitis infecciosa y para diferenciar meningitis bacterianas de víricas, mejorando ligeramente cuando se utiliza el cociente LCR/SVP.

7. **La PCR y la PCT en LCR y en suero** fueron útiles para el diagnóstico de meningitis infecciosa y presentan una alta exactitud para diferenciar meningitis bacterianas de víricas. No se mejoró la precisión con el cociente LCR/SVP.
8. **La ferritina en LCR y en suero** fueron útiles para el diagnóstico de meningitis infecciosa y no se mejoró con el cociente LCR/SVP. La ferritina sérica presentó una alta exactitud para diferenciar meningitis bacterianas de víricas que se mejoró cuando se utilizó el cociente LCR/SVP.
9. **Para el diagnóstico de meningitis infecciosa**, los biomarcadores en LCR con mayor exactitud fueron: el recuento de leucocitos, las PT y la ferritina; y en SVP fue la PCT.
10. **Para diferenciar meningitis bacterianas de víricas**, el biomarcador en LCR que presentó una mayor exactitud fue la PCR; y en SVP fueron la PCR, la PCT y la ferritina.

7

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1 Composición y pH del LCR.

Tabla 1.2 Principales causas de meningitis.

Tabla 1.3 Tratamiento antibiótico empírico en meningitis bacterianas.

Tabla 1.4 Antibioterapia específica en meningitis bacterianas.

Tabla 1.5 Principales características citobioquímicas del LCR en las meningitis infecciosas.

Tabla 3.1 Métodos utilizados en la determinación de los marcadores bioquímicos en LCR y SVP.

Tabla 4.1 Datos demográficos (edad y sexo) de los pacientes incluidos en este estudio, clasificados por grupos diagnósticos (n=156).

Tabla 4.2 Estadística descriptiva de los biomarcadores cuantificados en LCR del total de pacientes incluidos en este estudio (n=156).

Tabla 4.3 Estadística descriptiva de biomarcadores analizados en LCR en los pacientes con meningitis infecciosa (n=30) y sin meningitis infecciosa (n=126). Valores expresados como: mediana (rango).

Tabla 4.4 Estadística descriptiva de los biomarcadores analizados en LCR en pacientes con meningitis bacterianas, víricas, meningitis no infecciosas y sin meningitis. Valores expresados como: mediana (rango).

Tabla 4.5 Estadística descriptiva de los biomarcadores cuantificados en SVP del total de pacientes incluidos en este estudio (n=156).

Tabla 4.6 Estadística descriptiva de los biomarcadores analizados en SVP en los pacientes con meningitis infecciosa (n=30) y sin meningitis infecciosa (n=126). Valores expresados como: mediana (rango).

Tabla 4.7 Estadística descriptiva de los biomarcadores analizados en SVP de los pacientes con meningitis bacterianas, víricas, meningitis no infecciosas y sin meningitis. Valores expresados como: mediana (rango).

Tabla 4.8 Estadística descriptiva del cociente de los biomarcadores entre LCR y SVP del total de pacientes incluidos en este estudio (n=156).

Tabla 4.9 Estadística descriptiva del cociente de los biomarcadores cuantificados en LCR y SVP en los pacientes con meningitis infecciosa (n=30) y en los pacientes sin meningitis infecciosa (n=126). Valores expresados como: mediana (rango).

Tabla 4.10 Estadística descriptiva del cociente de los biomarcadores cuantificados en LCR y SVP en pacientes con meningitis bacterianas (n=18) y víricas (n=12). Valores expresados como: mediana (rango).

Tabla 4.11 Coeficientes del rango de correlación (Rho) de Spearman entre los biomarcadores cuantificados en LCR del total de pacientes incluidos en este estudio (n=156).

Tabla 4.12 Coeficientes del rango de correlación (Rho) de Spearman entre los biomarcadores cuantificados en SVP.

Tabla 4.13 Coeficientes del rango de correlación (Rho) de Spearman entre los biomarcadores cuantificados en LCR y SVP.

Tabla 4.14 Significación estadística de los biomarcadores cuantificados en LCR, SVP y su cociente (LCR/ SVP) entre pacientes con y sin meningitis infecciosa.

Tabla 4.15 Significación estadística de los biomarcadores cuantificados en

LCR, SVP y su cociente (LCR/ SVP) entre los pacientes con meningitis bacteriana y vírica.

Tabla 4.16 Resultados obtenidos de las ABC con el intervalo de confianza del 95% para el diagnóstico de meningitis infecciosa con los biomarcadores cuantificados en LCR, SVP y su cociente.

Tabla 4.17 Punto de corte óptimo (cut-off) con su sensibilidad y especificidad correspondientes de los biomarcadores cuantificados en LCR para el diagnóstico de meningitis infecciosa.

Tabla 4.18 Punto de corte óptimo (cut-off) con su sensibilidad y especificidad correspondientes de los biomarcadores determinados en SVP para el diagnóstico de meningitis infecciosa.

Tabla 4.19 Punto de corte óptimo (cut-off) con su sensibilidad y especificidad correspondientes utilizando los biomarcadores expresados según el cociente entre LCR y SVP para el diagnóstico de meningitis infecciosa.

Tabla 4.20 Resultados obtenidos de las ABC para el diferenciar meningitis bacterianas de víricas con los biomarcadores determinados en LCR, SVP y su cociente.

Tabla 4.21 Punto de corte óptimo (cut-off) con su sensibilidad y especificidad correspondientes de los biomarcadores determinados en LCR para diferenciar meningitis bacterianas de víricas.

Tabla 4.22 Punto de corte óptimo (cut-off) con su sensibilidad y especificidad correspondientes de los biomarcadores determinados en SVP para diferenciar meningitis bacterianas de víricas.

Tabla 4.23 Punto de corte óptimo (cut-off) con su sensibilidad y especificidad correspondientes utilizando los biomarcadores expresados según el cociente entre LCR y SVP, para diferenciar meningitis bacterianas de víricas.

Tabla 5.1 Criterios bioquímicos específicos de meningitis infecciosa.

Tabla 5.2 Comparación de estudios de PCR sérica para diferenciar meningitis bacterianas de víricas.

Tabla 5.3 Comparación de estudios con la misma metodología para la determinación de la PCT sérica (BRAHMS KRYPTOR SYSTEMS) para diferenciar meningitis bacterianas de víricas.

Tabla 5.4 Criterios bioquímicos específicos para diferenciar meningitis bacterianas de víricas.

8

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 Partes del encéfalo.

Figura 1.2 Hemisferios cerebrales y cuerpo caloso.

Figura 1.3 Cisura interhemisférica del cerebro.

Figura 1.4 Sustancia gris y sustancia blanca del cerebro.

Figura 1.5 Lóbulos y cisuras del cerebro.

Figura 1.6 Ventrículos cerebrales.

Figura 1.7 Médula espinal.

Figura 1.8 Estructura de las meninges.

Figura 1.9 Circulación del LCR.

Figura 1.10 La barrera hematoencefálica.

Figura 1.11 Meninges normales e infectadas.

Figura 1.12 Esquema general de la reacción inflamatoria.

Figura 1.13 Reacción catalizada por la LDH.

Figura 1.14 Extracción de LCR por PL.

Figura 1.15 Aspecto normal del LCR.

Figura 1.16 Bandas oligoclonales en LCR.

Figura 4.1 Curvas COR de eficacia diagnóstica de los biomarcadores cuantificados en LCR para el diagnóstico de meningitis infecciosa.

Figura 4.2 Curvas COR de eficacia diagnóstica de los biomarcadores cuantificados en SVP para el diagnóstico de meningitis infecciosa.

Figura 4.3 Curvas COR de eficacia diagnóstica de los biomarcadores expresados como el cociente entre LCR y SVP para el diagnóstico de meningitis infecciosa.

Figura 4.4 Curvas COR de eficacia diagnóstica de los biomarcadores en LCR para diferenciar meningitis bacterianas de víricas.

Figura 4.5 Curvas COR de eficacia diagnóstica de los biomarcadores en SVP para diferenciar meningitis bacterianas de víricas.

Figura 4.6 Curvas COR de eficacia diagnóstica de los biomarcadores expresados como el cociente entre LCR y SVP para diferenciar meningitis bacterianas de víricas.

9

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Von Bartheld CS, Bahney J, Herculano-Houzel, S. The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting. *J. Comp. Neurol.* 2016; 524: 3865–3895.
2. Snell, R. S. (2007). *Neuroanatomía clínica*. Ed. Médica Panamericana.
3. Zuleta, E. B. (2007). *El sistema nervioso: desde las neuronas hasta el cerebro humano*. Universidad de Antioquia.
4. López Rodríguez, M. S. (2010). Protección cardiocerebral post paro cardiaco. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación*, 9(3), 150-160.
5. Sánchez Escobedo, P. En: *Psicología Clínica*. Editorial El Manual Moderno. México 2008.
6. Strasinger SK, Schaub Di Lorenzo M. *Análisis de orina y de los líquidos corporales*. 5ª edición. Madrid. Editorial Médica Panamericana. 2010.
7. Guillén Campuzano E, Buño Soto A, Díaz García R, Galán Ortega A, Guevara Ramírez P, Malumbres S, et al. Recomendaciones para el estudio del líquido cefalorraquídeo. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC). Comité Científico. Comisión Magnitudes Biológicas relacionadas con la Urgencia Médica. Documento K. Fase 3. Versión 2. 2010.
8. Ojeda Sahagún JL, Icardo de la Escalera JM. *Neuroanatomía Humana. Aspectos funcionales y clínicos*. 1 edición. Barcelona. Masson, S. A. 2005.
9. Castaño López MA, Díaz Portillo J, Paredes Salido F. En: *Bioquímica*

- clínica: de la patología al laboratorio. Editorial Ergon. Madrid 2008; 383-397.
10. Molina JA, Manzanares J. El líquido cefalorraquídeo y algunas de sus funciones biológicas. Hospital 12 de Octubre. Madrid. Fundación Neurociencias y Envejecimiento.
 11. Cardinali DP. Manual de Neurofisiología. 1 edición. Madrid. Ediciones Díaz de Santos, S. A. 1991.
 12. Rubin M, Safdieh JE. Netter. Neuroanatomía Esencial. 1ª edición. Barcelona. Elsevier Masson. 2008.
 13. Rodríguez-Segade Villamarín S. Líquido cefalorraquídeo. Ed Cont Lab Clin. 2006; 9:49-56.
 14. González Hoyuela M; Barbero López ME. Líquido cefalorraquídeo: Jornada interhospitalaria del Laboratorio Clínico "Actualización sobre Líquidos Biológicos" 2005. AEBM.
 15. González de la Presa B. Alteraciones del sistema nervioso central y alteraciones musculares. En: Fuentes Arderiu X, Castiñeiras Lacambra MJ, Queraltó Compañó JM. Bioquímica clínica y Patología molecular. Volumen II. 2ª edición. Editorial Reverté, S.A. Barcelona 1998; 1053-1056.
 16. Nogales J, Donoso A, Verdugo RJ. Tratado de Neurología Clínica. Editorial Universitaria. Santiago de Chile. 2005.
 17. Baquero F, Vecino R, Del Castillo F. Meningitis bacteriana. En: Protocolos de la Asociación Española de Pediatría. Editorial Ergon,

- Madrid. 2011.
18. Baquero F, Hernández T, Navarro ML. Meningitis bacteriana. *An Pediatr Contin.* 2007; 5(1):22-9.
 19. Tyler K. Meningitis, encefalitis, absceso cerebral y empiema. En: Harrison. *Principios de Medicina Interna, Volumen II.* 18ª edición. McGraw-Hill Interamericana Editores, S. A. 2012; 3410-3434.
 20. Fernández P, Cabellos C. Infecciones del sistema nervioso central. *Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica.* Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Madrid 2005; 343-361.
 21. Tzanakakia G, Mastrantonio P. Aetiology of bacterial meningitis and resistance to antibiotics of causative pathogens in Europe and in the Mediterranean region. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2007; 29:621-629.
 22. Escribano Moriana JC; Ramos García-Neto MC; Pérez Guerrero P. Meningitis (I). Concepto. Clasificación. Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Diagnóstico. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta del Mar. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz. (pág 28)
 23. Santos FS, Novales MGM, Ramos RDD. Meningoencefalitis bacteriana. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología,* 2002; 22(1):2-13.
 24. Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM: Acute bacterial meningitis in children and adults. In Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT: *Infections of the Central Nervous System.* New York, Raven Press, 1991; p. 335.
 25. Wispelwey B, Tunkel AR, Scheld WM. Bacterial meningitis in adults.

- Infect Dis Clin North Am 1990; 4: 645.
26. Geiseler PJ, Nelson KE, Levin S, et al: Community acquired purulent meningitis: A review of 1316 cases during the antibiotic era, 1954-1976. Rev Infect Dis 1980; 2: 725.
27. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS, et al. Acute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes. N Engl J Med 1993; 328: 21-28.
28. Baraff LJ, Lee DI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: A meta-analysis. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 389.
29. Pfister HW, Feiden W, Einhaupl KM. Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults. Results of a prospective clinical study. Arch Neurol 1993; 50: 575.
30. Pomeroy S, Homes SJ, Dodge PR, et al. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. N Engl J Med 1990; 323: 1651.
31. Pike MG; Wong PKH, Bencuvenga R: Electrophysiologic studies, computed tomography, and neurologic outcome in acute bacterial meningitis. J Pediatr 1990; 116: 702.
32. Friedland IR, Paris MM, Rinderknecht S, et al: Cranial computed tomographic scans have little impact on management of bacterial meningitis. Am J Dis Child 1992; 146: 1484.
33. Cabral DA, Flodmark O, Farrell K, et al: Prospective study of computed tomography in acute bacterial meningitis. J Pediatr 1987; 111: 201.

34. Castro R. Meningitis. En: Malagón G. Manejo integral de urgencias. 3ª edición. Editorial Médica Panamericana. 2004.
35. Havens PL, Wendelberger KJ, Hoffman GM, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of clinical trials. *Am J Dis Child* 1989; 143:1051.
36. Lebel MH, et al: Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children in double-blind, placebo-controlled trials. *N Engl J Med* 1988; 319: 964.
37. Wald ER, Kaplan SI, Mason EO Jr, et al: Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. *Pediatrics* 1995; 95: 21-28.
38. Kanra GY, Ozen H, Secmeer G, Ceyhan M, Ecevit Z, Belgin E. Beneficial effects of dexamethasone in children with pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 490-494.
39. Enríquez JM. Neuroinfecciones. En: Guzmán S, Cedillo FR. Fundamentos para el ejercicio de la medicina. Editorial El Manual Moderno. 3ª edición. México D.F. 2014.
40. Tuset M, López-Suñé E, Cervera C, Moreno A, Miró JM. Características de los fármacos antivíricos frente a virus del grupo herpes actualización 2009. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(3):199.e1–199.e33.
41. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-454.
42. Guillén JA, Hawkins MA, Mislov B, Flores V. Reactantes de Fase Aguda y su impacto en el estado nutricional. *Rev Med Cie* 2008; 14(1):12-18.

43. Tillett WS, Francis T Jr. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52: 561-571.
44. Volamakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38: 189-197.
45. Verma S, Hong Li S, Badiwala M, Weisel R, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890-1896.
46. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-1812.
47. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1240-2.
48. Casado Flores J, Blanco Quirós A. Procalcitonina: un nuevo marcador de infección bacteriana. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 69-73.
49. Morales MI, Moreno F, Juárez AL, Heredero E, Talavera O, Julián-Jiménez A. Capacidad de la procalcitonina para predecir meningitis bacterianas en el servicio de urgencias. *Neurología*. 2016 Jan–Feb; 31(1): 9-17.
50. Julián-Jiménez A, Flores M, Palomo MJ, Brea-Zubigaray S. Utilidad de la procalcitonina y la proteína c reactiva en las meningitis agudas en urgencias. *Neurología* 2013; 28: 189-90.
51. Barba Evia JR. Procalcitonina. Su papel como biomarcador de sepsis. *Rev Mex Patol Clin* 2008; 55(3): 157-167.

52. Emmenegger U, Reimers A, Frey U, et al. Reactive macrophage activation syndrome: a simple screening strategy and its potential in early treatment initiation. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 230-236.
53. Sevillano MD, Cacabelos P, Cacho J. Alteraciones del líquido cefalorraquídeo y de su circulación: hidrocefalia, pseudotumor cerebral y síndrome de presión baja. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 2011; 10 (71): 4814-4824.
54. De Castro S. Pérez JL. *Manual de patología general*. 7ª edición. Elsevier Masson. 2013.
55. Tuon FF, Higashino HR, Lopes MIBF, Litvoc MN, Atomiya AN, Antonangelo L, et al. Adenosine deaminase and tuberculous meningitis-a systematic review with meta-analysis. *Scand J Infect Dis*. 2010; 42(3): 198-207.
56. Bhatnagar S, Beig FK, Malik A. Adenosine deaminase and C-reactive protein in cerebrospinal fluid for differential diagnosis of tubercular meningitis in children. *Indian journal of clinical biochemistry* 2008; 23(3): 299-301.
57. Belagavi, Amulya C; Shalini, M. Cerebrospinal fluid C reactive protein and adenosine deaminase in meningitis in adults. *The Journal of the Association of Physicians of India* 2011; 59:557-60.
58. Nussinovitch M, Finkelstein Y, Elishkevitz KP, Volovitz B, Harel D, Klinger G, et al. Cerebrospinal fluid lactate dehydrogenase isoenzymes in children with bacterial and aseptic meningitis. *Translational Research*

- 2009; 154(4):214-218.
59. Nayak BS, Bhat R. Cerebrospinal fluid lactate dehydrogenase and glutamine in meningitis. *Indian journal of physiology and pharmacology* 2005; 49(1): 108-110.
60. Quaglia A, Karlsson M, Larsson M, Taylor WR, Ngoc NT, Dao TT et al. Total lactate dehydrogenase in cerebrospinal fluid for identification of bacterial meningitis. *Journal of Medical Microbiology* 2013; 62:1772-1773.
61. Gray BM, Simmons DR, et al. Quantitative levels of c-reactive protein in cerebrospinal in patients with bacterial meningitis and other conditions: *J Pediatrics* 1986; 108: 665-670.
62. Abramson JS, Hampton KD, Babu S et al. The use of c-reactive protein from cerebrospinal fluid for differentiating meningitis from other central nervous system diseases: *J Infect Dis* 1985; 151: 854-858.
63. Peltola H, Jaakkola M. C-reactive protein in early detection of bacteremia versus viral infections in immunocompetent and compromised children. *J Pediatr* 1988; 113: 641-646.
64. Putto A, Ruuskanen O, Meurman O, Ekblad H, Korvenranta H, Mertsola J, Peltola H, Sarkkinen H, Viljanen MK, Halonen P. C-reactive protein (CRP) in the evaluation of febrile illness. *Arch Dis Child* 1986; 61: 24-29.
65. Sabel KG, Hanson LA. The clinical usefulness of C-reactive protein determinations in bacterial meningitis and septicemia in infancy. *Acta Pediatr Scand* 1974; 63: 381-388.

66. Sormunen P, Kallio MJ, Kilpit, Peltola H. C- reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatr* 1999; 134(6): 725-729.
67. Virkki R, Juren T, Rikalainen H, Svedstrom E, Mertsola J, Remskanen O.: Differentiation of bacterial on viral pneumonia in children. *Thorax* 2002; 57(5): 438-441.
68. Malla K, Malla T, Rao KS, Basnet S, Shah R. Is Cerebrospinal Fluid C-reactive Protein a Better Tool than Blood C-reactive Protein in Laboratory Diagnosis of Meningitis in Children? *Sultan Qaboos University Medical Journal* 2013; 13(1): 93-99.
69. Li W, Sun X, Yuan F, Gao Q, Ma Y, Jiang Y et al. Diagnostic Accuracy of Cerebrospinal Fluid Procalcitonin in Bacterial Meningitis Patients with Empiric Antibiotic Pretreatment. *Journal of Clinical Microbiology* 2017. DOI:10.1128/JCM.02018-16.
70. Shimetani N, Shimetani K, Mori M. Levels of three inflammation markers, C-reactive protein, serum amyloid A protein and procalcitonin, in the serum and cerebrospinal fluid of patients with meningitis. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 2001.61(7):567-574.
71. Konstantinidis T, Cassimos D, Gioka T, Tsigalou C, Parasidis T Alexandropoulou I et al. Can Procalcitonin in Cerebrospinal Fluid be a Diagnostic Tool for Meningitis? *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2015. 29(3): 169-174.
72. Alons IME, Verheul RJ, Kuipers I, Jellema| K, Wermer MJH, Algra A et

- al. Procalcitonin in cerebrospinal fluid in meningitis: a prospective diagnostic study. *Brain and Behavior* 2016; 6: 1–7.
73. Jereb M, Muzlovic I, Hojker S, Serle F. Predictive Value of Serum and Cerebrospinal Fluid Procalcitonin Levels for the Diagnosis of Bacterial Meningitis. *Infection* 2001; 29 (4): 209-212.
74. Abdelkader NA, Mahmoud WA, Saber SM. Serum procalcitonin in Egyptian patients with acute meningitis and a negative direct cerebrospinal fluid examination. *Journal of Infection and Public Health* 2014; 7(2): 106-113.
75. Vikse J, Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Tomaszewski KA, Walocha JA. The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* 2015; 38: 68–76.
76. Taskin E, Turgut M, Kilic M, Akbulut H, Aygun D. Serum procalcitonin and cerebrospinal fluid cytokines level in children with meningitis. *Mediators of Inflammation* 2004; 13(4): 269-273.
77. Jebamalar AA, Prabhat, Balakrishnapillai AK, Parmeswaran N, Dhiman P, Rajendiran S. Cerebrospinal fluid ferritin and albumin index: potential candidates for scoring system to differentiate between bacterial and viral meningitis in children. *Biomarkers* 2016; 21(5): 424-428.
78. Rezaei M, Mamishi S, Mahmoudi S, Pourakbari B, Khotaei G, Daneshjou K et al. Cerebrospinal fluid ferritin in children with viral and bacterial meningitis. *British Journal of Biomedical Science* 2013; 70(3): 101-103.

79. Avilés A, Gómez R, Salas J. Ferritina en el líquido cefalorraquídeo como indicador temprano de afección neuromeningea en pacientes con linfoma maligno. *Gaceta Médica de México* 1991; 127 (3), 249-252.
80. Kim YO, Kang JS, Youm MH, Jong Woo Y. Diagnostic capability of CSF ferritin in children with meningitis. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 271-276.
81. González LA, Molina JF. Evaluación de la inflamación en el laboratorio. *Revista Colombiana de Reumatología* 2010; 17(1):35-47.
82. Martínez C, Llompart I. Recomendaciones para el estudio de las proteínas del líquido cefalorraquídeo. *Química Clínica* 2002; 21(2): 83-90.
83. Howanitz PJ, Howanitz JH. Hidratos de carbono. En: Todd, Sanford, Davidson. *Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio*. 8ª edición. Salvat 1988: 222-5.
84. Li Y, Zhang G, Ma R, Du Y, Zhang L, Li F et al. The diagnostic value of cerebrospinal fluids procalcitonin and lactate for the differential diagnosis of post-neurosurgical bacterial meningitis and aseptic meningitis. *Clinical Biochemistry* 2015; 48: 50–54.
85. Watson MA and Scott MG. Clinical utility of biochemical analysis of cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 1995; 41: 343-60.
86. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39: 1267-84.
87. Silverman LM, Christenson RH. Proteins in cerebrospinal fluid. En: Burtis

- CA, Ashwood ER, Eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994: 723-34.
88. Sacristán B, López JM, de Sande F, Jiménez-Mena F, García P, Garduño E. Proteína β -traza y cistatina C en la detección de meningitis bacteriana. *Laboratorio Clínico* 2008; 1: 3-7.
89. Rodríguez-Núñez A, Cid E, Rodríguez-García J, Camiña F, Rodríguez-Segade S, Castro-Gago M. Neuron-specific enolase, nucleotides, nucleosides, purine bases, oxypurines and uric acid concentrations in cerebrospinal fluid of children with meningitis. *Brain Dev* 2003; 25:102-106.
90. Franciotta D, Di Enrica P, Tinelli C and Melzi d'Eril G. Protein tau in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer Disease. *Clin Chem* 1998; 44: 357-8.
91. Dagan R. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (sTREM-1) Level in Cerebrospinal Fluid of Children with Meningitis. 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual meeting 2008; Abstract G2-1342:392.
92. Van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med*. 2006; 354: 44-53.
93. Prats G. Microbiología clínica. Ed. Médica Panamericana. 2006; p. 264.
94. Fishman RA: CSF findings in diseases of the nervous system: Bacterial meningitis. In *Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p. 256.
95. Hoban DJ, Witwicki E, Hammond GW: Bacterial antigen detection in

- cerebrospinal fluid of patients with meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1985; 3: 373.
96. Morales Picado C, Moya Rodríguez J, San Román MA. Aglutinación de látex para detectar antígenos de *haemophilus influenzae*, *streptococcus pneumoniae* y *neisseria meningitis* en el diagnóstico de meningitis bacteriana. *Revista Costarricense de Ciencias Médicas* 1992; 13: 45-47.
97. Casado Flores J. Punción lumbar. En: *Urgencias y tratamiento del niño grave*. 1ª edición. Madrid. Editorial Ergon, S.A. 2000; p. 306-308.
98. Guillén E, Buño A, Díaz R, Galán A, Guevara P, Malumbres S et al. Recomendaciones para el estudio del líquido cefalorraquídeo. Barcelona: Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular; 2010.
99. Nigrovic LE, Kimia AA, Shah SS, Neuman MI. Relationship between Cerebrospinal Fluid Glucose and Serum Glucose. *N Engl J Med*. 2012; 366: 576-8.
100. Tamune H, Takeya H, Suzuki W, Tagashira Y, Kuki T, Honda H, et al. Cerebrospinal fluid/blood glucose ratio as an indicator for bacterial meningitis. *Am J Emerg Med* 2013 Nov 26.
101. Eeg-Olofsson O, Link H, Wigertz A. Concentrations of CSF proteins as a measure of blood brain barrier function and synthesis of IgG within the CNS in "normal" subjects from the age of 6 months to 30 years. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 167-70.
102. Lott JA, Warren P. Estimation of reference intervals for total

- protein in cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 1989; 35: 1766-70.
103. Agenda S, Campos T, Maia A. Prediction of bacterial meningitis based on cerebrospinal fluid pleocytosis in children. *Braz J Infect Dis* 2013; 17: 401-4.
104. Lindquist L, Linné T, Hansson LO, Kalin M, Axelsson G. Value of cerebrospinal fluid analysis in the differential diagnosis of meningitis: a study in 710 patients with suspected central nervous system infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7: 374-80.
105. White K, Ostrowski K, Maloney S, Norton R. The utility of cerebrospinal fluid parameters in the early microbiological assessment of meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 73: 27-30.
106. Fuentes X, Castiñeiras MJ, Queraltó JM. *Bioquímica Clínica y Patología Molecular*. Barcelona: Editorial Reverte; 1998. (pág 116).
107. Belagavi AC, Shalini M. Cerebrospinal fluid C reactive protein and adenosine deaminase in meningitis in adults. *J Assoc Physicians India*. 2011; 59:557-60.
108. Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and a bacterial meningitis. *Crit Care Med*. 2000; 28:1828-32.
109. Knudsen TB, Larsen K, Kristiansen TB, Møller HJ, Tvede M, Eugen-Olsen J, et al. Diagnostic value of soluble CD163 serum levels in patients suspected of meningitis: comparison with CRP and procalcitonin. *Scand J Infect Dis*. 2007; 39:542–53.

110. Ray P, Baradou-Acossi G, Viallon A, Boutoille D, Arthaud M, Trystam D, et al. Accuracy of cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis in case of negative gram-stained smear. *Am J Emerg Med.* 2007; 25:179-84.
111. Viallon A, Desseigne N, Marjollet O, Biryńczyk A, Belin M, Guyomarch S, et al. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis. *Critical Care.* 2011; 15:R136.
112. M, Seo D, Kwak M, Shin J. Serum procalcitonin and C-reactive protein level as an early diagnostic marker of bacterial meningitis in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2012; 60:S22.
113. Bayat Makoo Z, Reza Soltani H, Hasani A, Bayat Makoo R, Mashrabi O. Diagnostic value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin in differentiation bacterial from aseptic meningitis. *Am J Infect Dis.* 2010; 6:93-7.

10

PUBLICACIONES

Este trabajo de investigación ha producido publicaciones en revistas científicas internacionales incluidas en el *Journal Citation Report (JCR)* y presentaciones en congresos científicos nacionales e internacionales:

1. Artículo original en revista internacional incluida en el *JCR*: Santotoribio JD, Cuadros-Muñoz JF, García-Casares N. *C-Reactive protein and procalcitonin levels in cerebrospinal fluid and serum for the diagnosis of infectious meningitis*. *Clinical Laboratory*. *In press*.
2. Comunicación científica regional presentada en la XXIV Reunión Científica de la Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos (SANAC). Santotoribio JD, Cuadros-Muñoz JF, Cañavate Solano C, Arce Matute F, Pérez Ramos S, García-Casares N. Biomarcadores de inflamación en LCR y sangre para el diagnóstico de meningitis infecciosas. Jerez de la Frontera (Cádiz). 2017.
3. Comunicación científica nacional en el XI Congreso Nacional del Laboratorio Clínico organizado por la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC), Asociación Española de Biopatología Médica y Medicina de Laboratorio (AEBM) y Asociación Española de Farmacéuticos Analistas (AEFA). Cuadros-Muñoz JF, Santotoribio JD, Cañavate Solano C, Mayor Reyes M, Pérez Ramos S, García-Casares N. Proteína C reactiva y procalcitonina en líquido cefalorraquídeo y suero

para el diagnóstico diferencial de meningitis infecciosas. Málaga. 2017.

4. Comunicación científica internacional presentada en el *2017 AACC Annual Meeting* de la Asociación Americana de Química Clínica. Cuadros-Muñoz JF, Santotoribio JD, Cañavate-Solano C, Mayor Reyes M, Pérez-Ramos S. *Biomarkers of inflammation in cerebrospinal fluid and serum to differentiate between bacterial and viral meningitis*. San Diego CA (EE.UU.). 2017.