

# Determinación de la concentración de lactato en líquido cefalorraquídeo: valor diagnóstico y pronóstico en meningitis bacteriana\*

F.J. Fernández, J.L. Coperías, F. Cava, M.L. Casas, J.F. Valverde, A. Delgado-Iribarren, S. Ocaña, I. Buhigas, S. Valor

## Resumen

Estudiamos la utilidad de la determinación de la concentración de lactato en líquido cefalorraquídeo (LCR) para el diagnóstico diferencial entre la meningitis bacteriana versus aséptica, comparándolo con las magnitudes convencionales (leucocitos, glucosa y proteínas).

Analizamos 219 muestras, dividiéndolas en cuatro grupos, en los tres primeros el cultivo bacteriano fue negativo: grupo I: con < 6 leucocitos/ $\mu$ L (n=113), grupo II: entre 6 y 100 leucocitos/ $\mu$ L (n=58), grupo III: con > 100 leucocitos/ $\mu$ L (n=29), mientras que en el grupo IV el cultivo bacteriano fue positivo (n=19).

Obteniendo las siguientes medianas de lactato en líquido cefalorraquídeo (e intervalo intercuartil 25-75%): grupo I- 1,7 mmol/L (1,6-2,0), grupo II: 2,0 (1,7-2,7), grupo III: 2,3 (1,8-3,0), grupo IV: 9,2 (5,9-11,1).

La concentración de lactato en el líquido cefalorraquídeo fue la magnitud con mayor área bajo la curva ROC (0,98) en el diagnóstico de la meningitis bacteriana, obteniendo una sensibilidad del 89% y una especificidad del 97% al emplear 4 mmol/L como valor discriminante. En nuestra serie de meningitis bacteriana cinco de los seis pacientes que fallecieron tenían más de 54 años y presentaron valores >9 mmol/L de lactato en el líquido cefalorraquídeo, indicadores de mal pronóstico, generalmente asociados a una concentración de leucocitos <  $500 \times 10^6$ /L.

Sugerimos la incorporación de la determinación de la concentración de lactato en el análisis bioquímico rutinario del líquido cefalorraquídeo con sospecha de meningitis, examinando más exhaustivamente la tinción de Gram cuando la concentración es mayor de 4 mmol/L.

**Palabras clave:** Lactato, líquido cefalorraquídeo, meningitis bacteriana, diagnóstico diferencial, marcador pronóstico.

## Summary. Lactate measurement in cerebrospinal fluid: diagnostic and prognostic value in bacterial meningitis

The utility of cerebrospinal fluid (CSF) lactate measurement in differential diagnosis between bacterial and aseptic meningitis has been studied. We have compared CSF lactate with conventional CSF tests (leukocytes, glucose and total protein).

We have analyzed 219 samples divided in four groups (I, II, III, and IV). Bacterial culture was negative in groups I to III. Leukocytes in group I were < 6/ $\mu$ L (n= 113), between 6-100/ $\mu$ L (n= 58) in group II, and > 100/ $\mu$ L (n= 29) in group III. Group IV showed positive bacterial culture (n= 19). The lactate (mmol/L) median (and percentile 25 – percentile 75 interval) were as follows: group I: 1.7 (1.6-2.0), group II: 2.0 (1.7-2.7), group III: 2.3 (1.8-3.0) and group IV: 9.2 (5,9-11,1).

CSF lactate was the analyte with higher area under ROC curve (0.98) for the diagnosis of bacterial meningitis, the optimum cut-off being 4 mmol/L (sensitivity 89%, specificity 97%). Six patients with bacterial meningitis died, five of them were more than 54 years old and showed CSF lactate > 9 mmol/L. This concentration could indicate a poor prognosis.

We suggest that lactate measurement be included in biochemical CSF routine testing for the diagnosis of bacterial meningitis. A detailed gram stain observation should be performed if CSF lactate > 4 mmol/L.

**Key words:** Lactate, cerebrospinal fluid, bacterial meningitis, diagnosis, prognosis.

## INTRODUCCIÓN

Las magnitudes del líquido cefalorraquídeo (LCR) determinadas habitualmente en el laboratorio (glucosa, proteínas, concentración y diferenciación leucocitaria) no son suficientes para discriminar de forma adecuada entre una meningitis bacteriana y una aséptica en todos los casos (1-4).

Área de Laboratorio. Fundación Hospital Alcorcón

\* Este trabajo corresponde a una comunicación científica presentada y premiada en el 15<sup>th</sup> IFCC-FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine y el XXII Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, celebrados en Barcelona del 1 al 5 de junio de 2003.

En la meningitis aguda de origen bacteriano, el principal factor que disminuye la mortalidad y morbilidad neurológica (sordera, parálisis, etc) es la rápida instauración de un tratamiento antibiótico eficaz.

El cultivo bacteriano continúa siendo el método de referencia en el diagnóstico de la meningitis bacteriana, sin embargo, requiere un largo período de incubación (entre 18 y 24 h). Pero la decisión de tratar (que implica además el ingreso hospitalario), o de no tratar, no se puede demorar hasta el resultado del cultivo. El empleo de técnicas específicas, como la tinción de Gram (5) o la detección rápida de antígenos bacterianos (6), adolecen de una baja sensibilidad, especialmente cuando la carga o inóculo

bacteriano es baja, habiéndose comunicado también unos falsos resultados positivos. Por otro lado, las técnicas de biología molecular (amplificación génica mediante la reacción en cadena de la polimerasa) (7), todavía no están disponibles durante las 24 horas para ser realizadas en el laboratorio de urgencias.

Esta carencia de sensibilidad o especificidad en el diagnóstico de la meningitis bacteriana mediante las magnitudes clásicas analizadas en el líquido cefalorraquídeo, ha llevado a buscar otros biomarcadores que puedan mejorar esta situación: lactato en el líquido cefalorraquídeo (8-10), proteína C reactiva en el líquido cefalorraquídeo (11-13), procalcitonina en sangre y en el líquido cefalorraquídeo (14, 15), interleuquinas (16) y cálculos o índices derivados de diversas combinaciones de ellos (17-19).

El mejor estudiado de todos ellos es el lactato, su concentración en el líquido cefalorraquídeo (valores de referencia 1,13-3,23 mmol/L) (20) es independiente del lactato sérico (a un pH fisiológico, se encuentra ionizado y prácticamente no atraviesa la barrera hematoencefálica). Es el producto final de la glucólisis anaeróbica, tanto de las células eucariotas (leucocitos), como de las bacterias (21), encontrando unas concentraciones elevadas de lactato en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con patologías no infecciosas (hipoxia/isquemia cerebral, alteraciones metabólicas congénitas como miopatías mitocondriales, en hemorragia subaracnoidea, etc) (22-25), sin embargo, las concentraciones más altas se han descrito en meningitis bacteriana (1, 22), causadas por los patógenos habituales (*Neisseria*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, etc), pero también en las meningitis fúngicas (18), en la meningitis tuberculosa (26) y en la encefalitis de Lyme (27).

Adicionalmente, la concentración de lactato es una magnitud que se puede determinar en el mismo analizador que empleamos en el análisis bioquímico rutinario del líquido cefalorraquídeo en nuestro laboratorio de urgencias, lo que conlleva una rápida disponibilidad del resultado (menos de 20 minutos), con la misma cantidad de muestra, sin necesidad de realizar alícuotas.

## OBJETIVO

Nuestro objetivo en el presente trabajo es establecer el límite de discriminación óptimo de la concentración de lactato en el líquido cefalorraquídeo y comparar la eficacia diagnóstica frente a las magnitudes clásicas analizadas (leucocitos, glucosa y proteínas), estableciendo su contribución al diagnóstico diferencial de las meningitis, bacterianas versus asépticas, y su posible valor pronóstico, descrito previamente, tanto en la meningitis (28), como en la sepsis (29).

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Instrumentación y reactivos

Se han analizado las siguientes magnitudes en el líquido cefalorraquídeo:

- Concentración de leucocitos, realizada manualmente en cámara de Fuchs-Rosenthal
- Diferenciación leucocitaria (% de polimorfonucleares o granulocitos, PMNs), empleando líquido de Türk para teñir el núcleo de los leucocitos. En los casos necesarios se citocentrifugó (este procedimiento no produce distorsión celular y aumenta considerablemente la sensibilidad microbiológica) (30) la muestra (800 rpm durante 10 minutos) y posteriormente se realizaron tinciones de Giemsa y de Gram.

- Análisis bioquímico: glucosa, proteínas y lactato, en el sobrenadante (tras centrifugar 5 minutos a 3500 rpm la muestra del líquido cefalorraquídeo), empleando el analizador, Dimension RxL (Dade-Behring), siguiendo las instrucciones del fabricante. La determinación de la concentración de lactato se realizó por el método de Marbach y Weil modificado, técnica enzimática-espectrométrica, donde la enzima lactato deshidrogenasa oxida el lactato a piruvato, cuantificando el NADH producido, lectura bicromática a punto final (340 y 383 nm). Presentando un intervalo de linealidad de 0,3 a 15 mmol/L, con un coeficiente de variación interserial menor del 5%.

- Como técnica de referencia de la meningitis bacteriana se empleó el cultivo en agar sangre o en agar chocolate, empleando caldo tioglicolato como medio de enriquecimiento (Biomerieux). Siguiendo nuestro procedimiento habitual microbiológico para el procesamiento de los líquidos corporales. Se utilizaron técnicas de aglutinación antigénica (Pastorex Meningitis, BioRad) en aquellos casos que habían recibido tratamiento antibiótico previo a la toma de la muestra.

### Muestras y procedimientos empleados

Hemos procesado 219 muestras de líquido cefalorraquídeo enviadas al laboratorio de urgencias por sospecha de meningitis bacteriana.

Las hemos dividido en cuatro grupos en función del recuento leucocitario y del cultivo bacteriano obtenidos:

Grupo I (n=113) aquellas muestras con menos de 6 leucocitos  $\times 10^6/L$  y cultivo negativo.

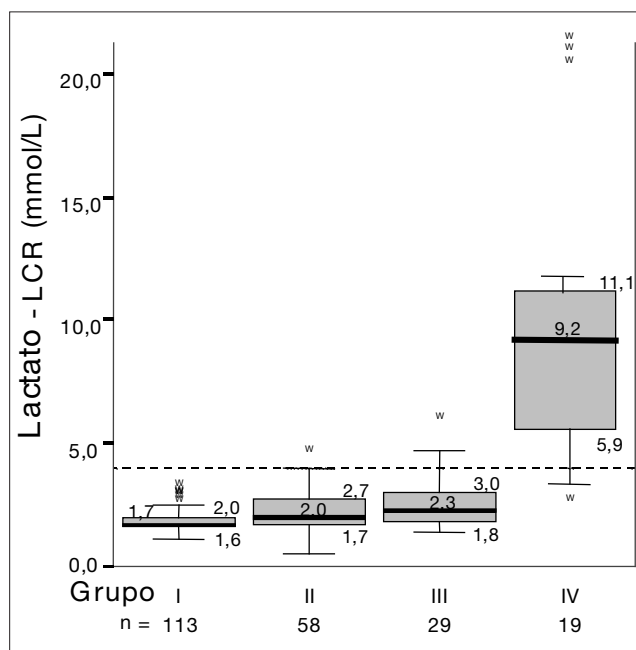
Grupo II (n= 58) las que presentaban de 6 a 100 leucocitos  $\times 10^6/L$  y cultivo negativo.

Grupo III (n=29) con más de 100 leucocitos  $\times 10^6/L$  y cultivo negativo

Grupo IV (n=18) con cultivo bacteriano positivo (independientemente del recuento).

### Tratamiento estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 11.5 para sistema windows. La prueba de Kolmogorow-Smirnov mostró que los resultados no se distribuyeron normalmente, por lo que los valores de referencia se describen a través de la mediana y del intervalo intercuartil y la comparación de las medianas de los grupos se realizó por las pruebas de Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney. La evaluación de la capacidad diagnóstica de las pruebas analíticas se realizó mediante los índices diagnósticos, calculados con límites de discriminación elegidos empíricamente y las curvas de rendimiento diagnóstico (ROC). Los índices se definieron como: verdaderos positivos (VP), casos de meningitis bacteriana correctamente clasificados; falsos positivos (FP), casos de meningitis aséptica o sin meningitis clasificados incorrectamente como meningitis bacteriana; verdaderos negativos (VN), casos de meningitis aséptica o sin meningitis correctamente clasificados; falsos negativos (FN), casos de meningitis bacteriana clasificados incorrectamente; sensibilidad ( $SE = VP \times 100 / (VP + FN)$ ), probabilidad (%) de que la prueba resulte positiva en los casos que presentan meningitis bacteriana; especificidad ( $ES = VN \times 100 / (VN + FP)$ ), probabilidad (%) de que la prueba resulte negativa en los casos que no presentan meningitis bacteriana. La eficiencia (%) ( $EF = (VP + VN) / (VP + VN + FP + FN)$ ) se definió como el porcentaje de casos clasificados correctamente y la razón de verosimilitud para positivos ( $RVP = SE / (100 - ES)$ ) como la



**Figura 1** Distribución de las concentraciones de lactato en LCR. Mediana e intervalo interpercentil 25-75% de cada grupo (I a IV, ver texto).

probabilidad de encontrar un resultado positivo de la prueba en el grupo de casos con la enfermedad respecto del grupo de casos que no la presentaban.

## RESULTADOS

Hemos analizado 219 muestras de pacientes con un intervalo de edad desde neonatos de menos de un mes, hasta los 93 años.

**Tabla 1.** Evaluación de la capacidad diagnóstica, de diversas determinaciones analíticas en LCR utilizando diferentes límites de discriminación, para el diagnóstico de meningitis bacteriana en 219 casos con sospecha de infección del sistema nervioso central.

|  | LD    | men. bact |    | No men. bact |    | SE (%)    | ES (%)      | EF (%) | RVP       | AUC-ROC (IC 95 %)        |
|--|-------|-----------|----|--------------|----|-----------|-------------|--------|-----------|--------------------------|
|  |       | VP        | FN | VN           | FP |           |             |        |           |                          |
| <b>Glucosa</b><br>(mmol/L)               | <2,2  | 12        | 7  | 195          | 5  | <b>63</b> | <b>97,5</b> | 95     | 25        | <b>0,84</b> (0,79-0,89)  |
|  | <2,8  | 15        | 4  | 163          | 37 | 79        | 81          | 81     | 4         |                          |
| <b>Proteínas</b><br>(mg/L)               | >500  | 17        | 2  | 109          | 91 | 89        | 55          | 58     | 2         | <b>0,86</b> (0,80-0,90)  |
|  | >1000 | 14        | 5  | 179          | 21 | <b>74</b> | <b>90</b>   | 88     | 7         |                          |
|  | >1500 | 12        | 7  | 193          | 7  | 63        | 97          | 94     | 21        |                          |
| <b>Lactato</b><br>(mmol/L)               | >4,0  | 17        | 2  | 194          | 6  | <b>89</b> | <b>97</b>   | 96     | <b>30</b> | <b>0,98</b> (0,95-0,995) |
|  | >7,0  | 12        | 7  | 200          | 0  | 63        | 100         | 97     | >>        |                          |
| <b>Leucocitos</b><br>( $\times 10^6/L$ ) | >100  | 14        | 5  | 171          | 29 | 74        | 86          | 85     | 5         | <b>0,94</b> (0,90-0,96)  |
|  | >300  | 14        | 5  | 190          | 10 | <b>74</b> | <b>95</b>   | 93     | 15        |                          |
|  | >500  | 11        | 8  | 194          | 6  | 58        | 97          | 94     | 19        |                          |
|  | >1500 | 8         | 11 | 200          | 0  | 42        | 100         | 95     | >>        |                          |
| <b>% PMN</b>                             | >50   | 17        | 2  | 185          | 15 | <b>89</b> | <b>93</b>   | 92     | 13        | <b>0,94</b> (0,90-0,97)  |
| <b>n° PMN</b><br>( $\times 10^6/L$ )     | >150  | 14        | 5  | 193          | 7  | <b>74</b> | <b>97</b>   | 95     | 25        | <b>0,94</b> (0,90-0,97)  |

LD= Límite de discriminación; men.bact= meningitis bacteriana; VP= verdadero positivo; FN= falso negativo; VN= verdadero negativo; FP= falso positivo; SE= sensibilidad; ES= especificidad; EF= efectividad; RVP= razón de verosimilitud positiva; AUC-ROC= área bajo la curva ROC; IC= intervalo de confianza; PMN= polimorfonucleares.

(74 eran niños menores de 15 años y 52 eran mayores de 65 años). Un 56% eran varones.

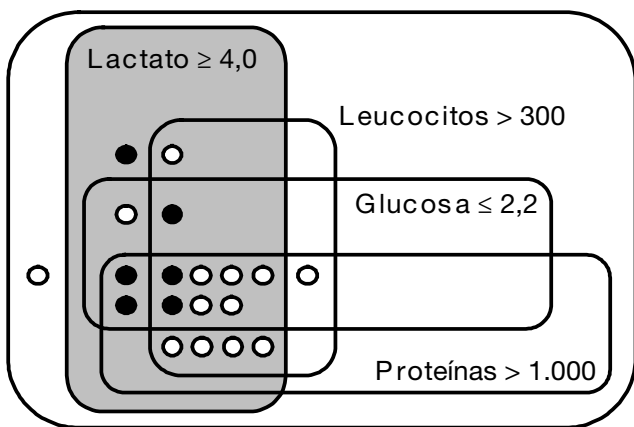
La figura 1 muestra la distribución de las concentraciones de lactato en los diferentes grupos de estudio (I a IV). Se observa un pequeño aumento de los valores de lactato en los grupos con cultivo negativo (I < II < III), en relación directa con el mayor número de leucocitos. Pero es en el grupo IV (muestras donde se aisló algún patógeno bacteriano), donde se alcanzan los valores más elevados. Este grupo, pese a ser el menos numeroso, es el que presenta mayor amplitud de la caja, indicándonos la gran variabilidad del valor de lactato en las meningitis bacterianas, presentando además poco solapamiento con los otros grupos, lo que le convierte en un buen marcador para separar a esta población. Gráficamente se puede evidenciar que las medianas de los distintos grupos se encuentran desplazadas del centro de las cajas (hacia abajo), característica de las distribuciones que no se ajustan a la normalidad.

La tabla 1 recoge el rendimiento diagnóstico de la meningitis bacteriana de las diversas magnitudes analizadas en el líquido cefalorraquídeo, con diversos valores discriminantes. Lactato  $\geq 4$  mmol/L presentó un 89% de sensibilidad y un 97% de especificidad en el diagnóstico de la meningitis bacteriana, con la mayor razón de verosimilitud positiva (ante un valor de lactato  $\geq 4$  mmol/L es 30 veces más probable tener meningitis bacteriana que no tenerla), siendo la magnitud de mayor área bajo la curva (AUC-ROC = 0,98). Para cada magnitud, elegimos como valor discriminante óptimo aquel que proporcionara la mayor sensibilidad con una especificidad de al menos un 90%.

La tabla 2 contiene toda la información obtenida de los diecinueve casos de meningitis bacteriana. Resalta el caso 15, varón de 74 años, que presentó un líquido cefalorraquídeo claro y transparente, en el que la determinación de la concentración de lactato (9,2 mmol/L) fue crucial en el diagnóstico,

**Tabla II.** Resultados obtenidos en los 19 pacientes con meningitis bacteriana aguda (grupo IV).

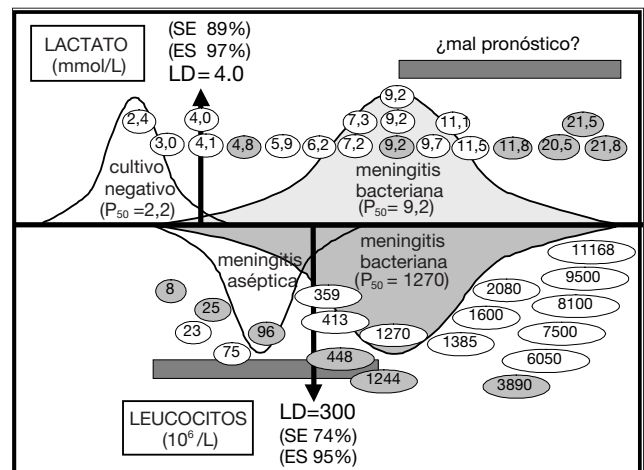
| caso | sexo  | edad (años) | evolución  | lactato (mmol/L) | glucosa (mmol/L) | proteínas (mg/L) | leucocitos (10 <sup>6</sup> /L) | PMN (%) | PMN (10 <sup>6</sup> /L) | aislamiento             |
|------|-------|-------------|------------|------------------|------------------|------------------|---------------------------------|---------|--------------------------|-------------------------|
| 1    | varón | 3           | resolución | 2,4              | 4,05             | 240              | 23                              | 90      | 21                       | <i>N. meningitis</i>    |
| 2    | varón | <1          | resolución | 3,0              | 1,78             | 1202             | 1385                            | 65      | 900                      | <i>S. pneumoniae</i>    |
| 3    | varón | 9           | resolución | 4,0              | 5,55             | 600              | 413                             | 91      | 376                      | <i>S. pneumoniae</i>    |
| 4    | varón | 2           | resolución | 4,1              | 2,55             | 1090             | 2080                            | 95      | 1976                     | <i>S. pneumoniae</i>    |
| 5    | varón | <1          | resolución | 5,9              | 2,50             | 2930             | 7500                            | 95      | 7125                     | <i>N. meningitidis</i>  |
| 6    | varón | <1          | resolución | 6,2              | 2,78             | 1870             | 11168                           | 90      | 10051                    | <i>N. meningitidis</i>  |
| 7    | mujer | 35          | resolución | 7,2              | 1,83             | 3070             | 1600                            | 75      | 1200                     | <i>N. meningitidis</i>  |
| 8    | mujer | <1          | resolución | 7,3              | 0,95             | 2240             | 1270                            | 60      | 762                      | <i>S. pneumoniae</i>    |
| 9    | varón | 15          | resolución | 9,2              | 2,22             | 5832             | 9500                            | 99      | 9405                     | <i>N. meningitidis</i>  |
| 10   | varón | 51          | resolución | 9,2              | 3,66             | 1610             | 359                             | 66      | 237                      | <i>L. monocitogenes</i> |
| 11   | mujer | 17          | resolución | 9,7              | 0,89             | 4520             | 8100                            | 90      | 7290                     | <i>N. meningitidis</i>  |
| 12   | varón | 1           | resolución | 11,1             | 0                | 2386             | 6050                            | 62      | 3751                     | <i>N. meningitidis</i>  |
| 13   | varón | 42          | resolución | 11,5             | 0,72             | 610              | 75                              | 16      | 12                       | <i>L. monocitogenes</i> |
| 14   | varón | 9           | EXITUS     | 4,8              | 2,22             | 610              | 448                             | 91      | 408                      | <i>S. pneumoniae</i>    |
| 15   | varón | 74          | EXITUS     | 9,2              | 2,94             | 370              | 8                               | -       | -                        | <i>N. meningitidis</i>  |
| 16   | varón | 75          | EXITUS     | 11,8             | 1,22             | 1000             | 25                              | 88      | 22                       | <i>N. meningitidis</i>  |
| 17   | mujer | 55          | EXITUS     | 20,5             | 0,28             | 9380             | 96                              | 86      | 83                       | <i>N. meningitidis</i>  |
| 18   | mujer | 86          | EXITUS     | 21,5             | 0,15             | 4530             | 1244                            | 84      | 1044                     | <i>S. pneumoniae</i>    |
| 19   | varón | 58          | EXITUS     | 21,8             | 0                | 4470             | 3890                            | 99      | 3851                     | <i>S. pneumoniae</i>    |



**Figura 2.** Distribución gráfica de los diecinueve casos de meningitis bacteriana conforme a los siguientes criterios diagnósticos (todos ellos presentaron una especificidad de al menos un 90%): lactato > 4 mmol/L, leucocitos > 300 x10<sup>6</sup>/L, glucosa <2,2 mmol/L y proteínas totales > 1000 mg/L. Los puntos rellenos en negro indican los pacientes que fallecieron.

al ser la única magnitud con resultado patológico, adelantándose incluso a la pleocitosis, 8 leucocitos ×10<sup>6</sup>/L, (glucosa y proteínas estaban dentro de sus intervalos de referencia), que generó un examen más exhaustivo de la tinción de Gram, permitiendo observar *diplococos* Gram negativos, sugestivos de *meningococo*.

La figura 2 muestra la capacidad de detectar meningitis bacteriana con el límite de discriminación elegido como óptimo para cada magnitud, mostrando gráficamente las combinaciones observadas en nuestros diecinueve pacientes del grupo IV. Se observa que la mayoría de los pacientes se distribuyen en la intersección de los distintos conjuntos. En éstos el lactato no parece aportar ningún valor añadido, pero si se analizan los conjuntos de forma individual, el de lactato es el que más pacientes engloba (sólo deja fuera a dos pacientes que evolucionaron favorablemente), y es la única magnitud que logra detectar a todos los pacientes más graves (los seis que fallecen, representados en negro), pilar imprescindible para tratar de conseguir una evolución favorable.



**Figura 3.** Distribución gráfica de las poblaciones con y sin meningitis bacteriana en función de los resultados obtenidos con los parámetros lactato y concentración de leucocitos (los de mayor área bajo la curva ROC), comparando los distintos solapamientos entre ambas y los puntos de corte seleccionados. Aparecen sombreados los pacientes que fallecieron.

En la figura 3 se representa la distribución de las dos poblaciones, con y sin meningitis bacteriana, se observa el escaso solapamiento entre ambas cuando se discrimina en función de la concentración de lactato, respecto al peor rendimiento diagnóstico que se obtiene al distribuir ambas poblaciones por la concentración de leucocitos, que ocasiona pérdida de sensibilidad o mayor número de falsos positivos (en función del límite de discriminación que se elija). Esta situación es la que sucede en un paciente con meningitis aséptica por *Enterovirus* (diagnosticada por una reacción en cadena de la polimerasa) que presentaba 3 mmol/L de lactato (clasificado correctamente) con 1300 leucocitos ×10<sup>6</sup>/L (quedaría incorrectamente clasificado) y presentando además un predominio de polimorfonucleares (69%), sirviendo además como ejemplo de que la proporción de lactato por el metabolismo de los leucocitos es menor frente a la producida por las bacterias. Por último, destacar que cinco de los seis pacientes que fallecieron (sombrea-

**Tabla III.** Posibles factores predictores de mal pronóstico. Mediana e intervalo interpercentil (25-75%) en los 19 casos de meningitis bacteriana, agrupados según su evolución clínica

| Sobreviven (n=13)       |                   | Fallecen (n=6)         |  |                 |
|-------------------------|-------------------|------------------------|--|-----------------|
| (0-26) <b>3</b>         | <b>Edad</b>       | <b>66</b> (44-78)      |  | <b>P=0,001*</b> |
| (4,1-9,5) <b>7,2</b>    | <b>Lactato</b>    | <b>16,1</b> (8,1-21,6) |  | <b>P=0,022*</b> |
| (386-7800) <b>1600</b>  | <b>Leucocitos</b> | <b>272</b> (21-1906)   |  | <b>P=0,087</b>  |
| (0,92-3,22) <b>2,22</b> | <b>Glucosa</b>    | <b>0,75</b> (0,11-2,4) |  | <b>P=0,179</b>  |
| (852-3001) <b>1866</b>  | <b>Proteínas</b>  | <b>2735</b> (546-5743) |  | <b>P=0,831</b>  |

dos) se distribuyen en una sola de las mitades (respecto a las medianas) de la población séptica, la que corresponde a los valores más elevados de la concentración de lactato ( $> 9,2$  mmol/L), y la de concentración de leucocitos más baja ( $< 1270 \times 10^6/L$ ).

Este último hecho nos lleva a analizar por separado ambos subgrupos: los trece pacientes que sobreviven y los seis que fallecieron (tabla III). Pese a tratarse de una serie corta, se evidencian diferencias significativas entre ambos, resaltando que los pacientes que evolucionaron desfavorablemente son los de mayor edad ( $> 54$  años) y presentan mayores concentraciones de lactato, observando además tendencia a presentar concentración de leucocitos y de glucosa, más bajas. No se observan diferencias entre la concentración de proteínas de ambos subgrupos..

## DISCUSION

Considerando en nuestra serie de pacientes el análisis comparativo de la concentración de lactato en el líquido cefalorraquídeo respecto al resto de magnitudes convencionales:

Respecto a concentraciones bajas de glucosa ( $< 2,2$  mmol/L), que son características de infección, el lactato alcanza una mayor sensibilidad (89% frente a 63%), debido a que por cada mol de glucosa metabolizada en condiciones de anaerobiosis, se obtienen dos moles de ácido láctico, presentando el lactato una ventana de valores patológicos mucho más amplia, mientras que por el contrario, presenta un intervalo de referencia más estrecho, ya que los valores en el líquido cefalorraquídeo son totalmente independientes de los plasmáticos, sin embargo la glucosa presenta alteraciones en presencia de hiper o hipoglucemia.

Respecto a la concentración de leucocitos, como observamos en la figura 3, el solapamiento de las poblaciones con y sin cultivo positivo es mucho mayor al discriminar por leucocitos que con el lactato. Hemos de tener en cuenta además que un recuento bajo de leucocitos en el líquido cefalorraquídeo ( $< 100 \times 10^6/L$ ) se asociaría generalmente a una meningitis vírica, que suelen evolucionar favorablemente sin necesidad de tratamiento, pero ese mismo recuento asociado a un lactato elevado ( $> 9$  mmol/L) conllevaría un mal pronóstico, alrededor del 50% en nuestra serie (sería más alto si exceptuamos los dos casos de *Listeria monocytogenes*, que suelen presentar un curso clínico más lento y presentan una evolución más favorable).

Respecto al diferencial leucocitario, el predominio de leucocitos polimorfonucleares fue el segundo mejor indicador diagnóstico de meningitis bacteriana (sensibilidad 89%, similar a la conseguida con lactato  $> 4$  mmol/L, pero con menor especificidad), ya que se han descrito predominio de leucocitos polimorfonucleares en los primeros estadios de algunas

meningitis víricas (*Enterovirus*, etc) (31) y además hemos de tener en cuenta que determinados patógenos, como *Listeria*, *Brucella*, etc suelen cursar con mayor predominio de las poblaciones linfomononucleares (caso 13 de la tabla 2). En el caso 15 (tabla 2) no se pudo realizar el diferencial por baja concentración de leucocitos, a este respecto se han descrito pacientes con elevada concentración de lactato, previa a la aparición de pleocitosis (16). Tanto la concentración, como el diferencial leucocitario se obtienen mediante técnicas manuales, que requieren más tiempo, más personal y debido a la subjetividad del observador presenta mayor variabilidad.

Respecto a las proteínas, es la magnitud más inespecífica de todos, para la misma especificidad que con el lactato, se obtiene un 25% menos de sensibilidad (ver tabla 1, criterio de discriminación de 1500 mg/L). Las proteínas son la magnitud que más se afecta por una punción traumática, al ser las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo al menos 100 veces menores que en sangre, mientras que el lactato no se ve modificado apenas, al encontrarse a muy similar concentración en ambos fluidos (ligeramente menores en sangre).

Al analizar los exitus de nuestra serie, fallecieron los pacientes de mayor edad en los que su respuesta defensiva no se desarrolla convenientemente (baja concentración de leucocitos), permitiendo el crecimiento bacteriano, que causaría la catabolización de la glucosa elevándose en mayor cuantía los niveles de la concentración de lactato. Sobre la base de estos resultados consideramos conveniente alertar a las unidades clínicas para intentar un mayor soporte en aquellos pacientes con la tríada: mayores de 54 años, con un lactato  $> 9$  mmol/L y con una concentración leucocitaria inferior a  $500 \times 10^6/L$ . En esta marcada diferencia de supervivencia entre los dos subgrupos, podría influir notablemente el tiempo que transcurre desde que aparecen los primeros síntomas (fiebre, cefalea, vómitos, etc) hasta que se acude a un servicio de urgencias de un centro sanitario.

La principal fuente de lactato en el líquido cefalorraquídeo parece ser el metabolismo bacteriano, mientras que la participación del metabolismo de las células eucariotas probablemente es menor: se evidencia una correlación positiva entre lactato y leucocitos en los grupos con cultivo negativo, conforme aumenta el número de leucocitos, se observa una mayor concentración de lactato (mediana del grupo I, 1,7 mmol/L, 2,0 en el grupo II y 2,3 en el grupo III) pero distan mucho de las concentraciones alcanzadas en presencia de bacterias (I, 9) (mediana grupo IV: 9,2 mmol/L), no existiendo en este grupo relación directa entre leucocitos y lactato como se ha comentado en el comparativo con los pacientes que fallecieron. Además en los brotes de meningitis víricas descritas (31) por *Enterovirus*, pese a cursar con intensa pleocitosis (hasta 1800 leucocitos  $\times 10^6/L$ ), en ningún caso se superan los 4 mmol/L. En nuestra serie, la presencia de valores  $> 7$  mmol/L sólo se encuentran en meningitis bacterianas, pasando a ser en la práctica una magnitud muy específica que justificaría la instauración de un tratamiento antibiótico empírico sin esperar el resultado del cultivo, siempre en un contexto clínico de sospecha de infección. Hay que tener en cuenta además que se pueden observar valores  $> 4$  mmol/L en pacientes que ya han recibido tratamiento antibiótico previo a la obtención de la muestra del líquido cefalorraquídeo, pero en la mayoría de los casos el resultado del cultivo sería negativo (salvo microorganismos resistentes), requiriendo utilizar técnicas de detección de antígenos bacterianos y/o de biología molecular, como la

amplificación génica por una reacción en cadena de la polimerasa, para establecer el diagnóstico.

El lactato es la magnitud con mejor rendimiento diagnóstico de todos los analizados, de bajo coste y disponible en los analizadores empleados en el laboratorio, que permite la obtención de un resultado rápido, reproducible y objetivo. Su concentración en el líquido cefalorraquídeo también dependerá del curso evolutivo de la infección en el momento en que se obtiene la muestra.

Recomendamos la inclusión de la determinación de la concentración de lactato en el perfil bioquímico de rutina del líquido cefalorraquídeo, examinando con más detenimiento la tinción de Gram en aquellos casos que presenten un valor de lactato de sospecha de infección ( $\geq 4$  mmol/L), siendo las concentraciones elevadas muy específicas de meningitis bacteriana y pudiendo conllevar mal pronóstico.

Correspondencia  
Francisco Javier Fernández Sánchez  
Area de Laboratorio – Fundación  
Hospital Alcorcón  
C/ Budapest, 1  
28922-Alcorcón (Madrid)  
Correo electrónico:  
jfernandez@fhalcorcon.es

## BIBLIOGRAFIA

- Lindquist L, Linne T, Hansson L, 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.
- Graham T. Myth: cerebrospinal fluid analysis can differentiate bacterial meningitis from aseptic meningitis. *Can J Emerg Med* 2003; 5: 348-9.
- Ponka A, Ojala K, Teppo A, Weber T. The differential diagnosis of bacterial and aseptic meningitis using cerebrospinal fluid laboratory tests. *Infection*. 1983; 11: 129-31.
- Rodewald L, Woodin K, Szilagyi P, Arvan D, Raubertas R, Powell K. Relevance of common tests of cerebrospinal fluid in screening for bacterial meningitis. *J Pediatr* 1991; 119: 363-9.
- La Scolea LJ, Dryja D. Quantitation of bacteria in cerebrospinal fluid and blood of children with meningitis and its diagnostic significance. *J Clin Microbiol* 1984; 19: 187-90.
- Tarafdar K, Rao S, Recco R, Zaman M. Lack of sensitivity of the latex agglutination test to detect bacterial antigen in the cerebrospinal fluid of patients with culture-negative meningitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 406-8.
- Schuurman T, De Boer R, Kooistra-Smid A, Van Zwet A. Prospective study of use of PCR amplification and sequencing of 16S ribosomal DNA from cerebrospinal fluid for diagnosis of bacterial meningitis in a clinical setting. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 734-40.
- Cameron P, Boyce J, Ansari B. Cerebrospinal fluid lactate in meningitis and meningococcaemia. *J Infect* 1993; 26: 245-52.
- Genton B, Berger J. Cerebrospinal fluid lactate in 78 cases of adult meningitis. *Intensive Care Med* 1990; 16: 196-200.
- Nelson N, Eeg-Olofsson O, Larsson L, Ohman S. The diagnostic and predictive value of cerebrospinal fluid lactate in children with meningitis. Its relation to current diagnostic methods. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 52-7.
- BenGershom E, Briggeman-Mol G, de Zegher F. Cerebrospinal fluid C-reactive protein in meningitis: diagnostic value and pathophysiology. *Eur J Pediatr* 1986; 145: 246-9.
- Gerdes L, Jorgensen P, Nexø E, Wang P. C-reactive protein and bacterial meningitis: a meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58: 383-93.
- Rajs G, Finzi-Yeheskel Z, Rajs A, Mayer M. C-reactive protein concentrations in cerebral spinal fluid in gram-positive and gram-negative bacterial meningitis. *Clin Chem* 2002; 48: 591-2.
- Jereb M, Muzlovic I, Hojker S, Strle F. Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis. *Infection* 2001; 29(4): 209-12.
- Nathan B, Scheld N. The potential roles of C-reactive protein and procalcitonin concentration in the serum and cerebrospinal fluid in the diagnosis of bacterial meningitis. *Curr Clin Top Infect Dis* 2002; 22: 155-65.
- Kleine T, Zwerenz P, Zöfel P, Shiratori K. New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). *Brain Research Bulletin* 2003; 61: 287-97.
- Baty V, Viel J, Schuhmacher H, Jaeger F, Canton P, Hoen B. Prospective validation of a diagnosis model as an aid to therapeutic decision-making in acute meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 422-6.
- Body B, Oneson R, Herold D. Use of cerebrospinal fluid lactic acid concentration in diagnosis of fungal meningitis. *Ann Clin Lab Sci* 1987; 17: 429-34.
- Oostenbrink R, Moons C, Derksen-Lubsen A, Grobbee D, Moll H. A diagnostic decision rule for the management of children with meningeal signs. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 109-16.
- Ringsrud KM and Linné. *Urinalysis and body fluids. A color text and atlas*. Ed. Mosby; 1995. Pg 181-191.
- Watson MA and Scott MG. Clinical utility of biochemical analysis of cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 1995; 41: 343-60.
- Jordan G, Statland B, Halsted C. CSF lactate in diseases of the CNS. *Archives of Internal Medicine* 1983; 143: 85-7.
- Hutchesson A, Preece M, Gray G, Green A. Measurement of lactate in cerebrospinal fluid in investigation of inherited metabolic disease. *Clin Chem* 1997; 43: 158-61.
- Fernandez F, Verdu A, Quero J, Ferreiros M, Daimiel E, Roche M, et al. Cerebrospinal fluid lactate levels in term infants with perinatal hypoxia. *Pediatr Neurol* 1986; 2: 39-42.
- Mori K, Nakajima K, Maeda M. Long-term monitoring of CSF lactate levels and lactate/pyruvate ratios following subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1993; 125: 20-6.
- Tang L. Serial lactate determinations in tuberculous meningitis. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 81-3.
- Tuerlinckx D, Bodart E, Garrino M, De Bilderling G. Clinical data and cerebrospinal fluid findings in Lyme meningitis versus aseptic meningitis. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 150-3.
- De Sanctis A, Killian J, García T. Lactic acid of spinal fluid in meningitis: practical, diagnostic, and prognostic value. *Am J Dis Child* 1933; 46: 239-49.
- Gogos C, Lekkou A, Papageorgiou O, Siagris D, Skoutelis A, Bassaris H. Clinical prognostic markers in patients with severe sepsis: a prospective analysis of 139 consecutive cases. *J Infect* 2003; 47: 300-6.
- Chapin-Robertson K, Dahlberg S, Edberg S. Clinical and laboratory analyses of cyto-spin-prepared Gram stains for recovery and diagnosis of bacteria from sterile body fluids. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 377-80.
- Battner A. A season of aseptic meningitis in Germany: epidemiologic, clinical and diagnostic aspects. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 1126-32.