



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
 FACULTAD DE MEDICINA  
 DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

UTILIDAD DE LA MEDICIÓN DE LACTATO, PROCALCITONINA Y  $\beta$  2 MICROGLOBULINA EN LCR PARA DIFERENCIAR MENINGITIS BACTERIANA DE MENINGITIS ASÉPTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

DRA. DANIELA CASTILLO GARCÍA

DIRECTOR DE TESIS: DR. VÍCTOR OLIVAR LÓPEZ

ASESORA METODOLÓGICA: DRA. IRAIS ROMERO ALVARADO



*[Firma manuscrita]*



Ciudad de México, Febrero 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

**HOJA DE FIRMAS**

---

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO**

**DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**

**TUTORES:**

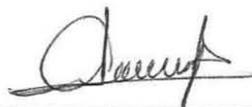


---

**DR. VÍCTOR OLIVAR LÓPEZ**

**JEFE DE SERVICIO DEL DEPARTAMENTO DE URGENCIAS**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



---

**DRA. IRAÍS ROMERO ALVARADO**

**MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE URGENCIAS**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

# DEDICATORIAS

A mis padres: Magdalena y Felipe. Cada uno de mis logros tiene su nombre y apellido, gracias a ustedes he podido alcanzar mis sueños y son mi inspiración para no dejar de soñar.

A mi hermana: Mariana la más tierna, la más leal, la más fuerte. Gracias por ser mi amiga incondicional.

A mis brillantes tutores Dr. Olivar, Dra. Irais. Gracias por creer en mí, darme su confianza, compartir su conocimiento, su tiempo y regalarme su amistad. Los admiro y son mis modelos a seguir.

Agradecimiento al grupo de colaboradores sin los que este protocolo no hubiera sido posible:

Dra. Delia Karina Maya Bautista

Q.C. Israel Parra Ortega

Q.B.P Silvia Sánchez Pérez

B. Maria Angélica Benavides Badillo

B.T. Gabriel Eduardo De La Rosa Martinez

Q.F.B. Roberto Castrejón Cervantes

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	5
2. INTRODUCCIÓN.....	6
3. MARCO TEÓRICO.....	8
4. ANTECEDENTES.....	15
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	18
7. JUSTIFICACIÓN.....	19
8. OBJETIVOS.....	20
9. MÉTODOS.....	21
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	24
11. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	24
12. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	25
13. RESULTADOS FINALES .....	30
14. DISCUSIÓN.....	44
15. CONCLUSIÓN.....	46
16. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.....	46
17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	48
18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
19. ANEXOS.....	55

# 1. RESUMEN

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas, la meningitis bacteriana continúa siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad. Un diagnóstico rápido y adecuado es esencial para un buen pronóstico.

Se plantean tres biomarcadores en líquido cefalorraquídeo que ayudarán al diagnóstico de meningitis bacteriana en un departamento de urgencias pediátricas; lactato, procalcitonina y  $\beta 2$  microglobulina. Se ha demostrado en diversos estudios la utilidad de la medición de lactato y procalcitonina para meningitis bacteriana mientras se ha usado la  $\beta 2$  microglobulina como indicador de infección viral a nivel de sistema nervioso central.

El objetivo de este estudio es identificar la prueba biológica que mejor ayude a distinguir entre meningitis bacteriana y meningitis aséptica en un departamento de urgencias pediátricas.

Se realizó un estudio observacional, transversal y analítico durante un periodo de ocho meses que comprendieron del 01/09/2015 al 31/05/2016 en el departamento de urgencias pediátricas del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se incluyeron a pacientes de entre 1 mes y 18 años de edad en los que se realizara punción lumbar con fines diagnósticos, examen citológico, citoquímico y cultivo de LCR, biometría hemática y contara con expediente clínico completo a su ingreso.

Se excluyeron a pacientes menores de un mes y mayores de 18 años, con expediente clínico incompleto, cantidad de LCR insuficiente para procesar por lo menos un biomarcador, contara con sistema de derivación ventricular o en su defecto no contara con estudio citológico, citoquímico, cultivo de LCR o biometría hemática a su ingreso.

El diagnóstico de meningitis bacteriana se estableció con cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo, pacientes con pruebas de biología molecular que demostrara etiología bacteriana (pruebas de reacción de cadena de polimerasa o Western Blott en LCR) o pacientes con 3 o más puntos del *Bacterial Meningitis Score*.

Un total de 55 pacientes cumplieron los criterios de inclusión del estudio, con 4 pacientes que cumplieron criterios de meningitis bacteriana. No se encontró ningún paciente que cumpliera criterios de meningitis aséptica por lo que no se logró analizar a la meningitis aséptica como variable dependiente y no se incluyó dentro de los modelos de predicción.

Se realizó un modelo de predicción para meningitis bacteriana con lactato y  $\beta 2$  microglobulina en LCR; se excluyó como biomarcador a la procalcitonina ya que sus valores no fueron significativos y no entraron a la estadística analítica.

Los resultados apoyaron el uso de lactato en LCR como biomarcador para meningitis bacteriana, con un modelo que predice con una especificidad del 100% en valores de lactato en LCR mayores a 5 mmol/L, con una clasificación correcta del 92.7% de los casos.

## **2. INTRODUCCIÓN**

Se considera a la meningitis bacteriana una emergencia médica y el tratamiento antimicrobiano es esencial para un buen pronóstico, sin embargo en fase aguda distinguir clínicamente una meningitis bacteriana de una aséptica es muy difícil ya que se manifiestan de manera similar

Distinguir meningitis bacteriana de meningitis aséptica en el departamento de urgencias pediátricas puede contribuir a limitar el uso innecesario de antibióticos y las admisiones hospitalarias.

Se busca una prueba diagnóstica con alta sensibilidad que ayude a identificar a todos los pacientes con meningitis bacteriana al momento de su admisión a urgencias, respectivamente la alteración del patrón bioquímico y citológico de las meningitis bacterianas posterior a tratamiento antibiótico puede resultar fatal.

Se plantean tres biomarcadores en líquido cefalorraquídeo que ayudarán al diagnóstico de meningitis bacteriana en un departamento de urgencias pediátricas; lactato, procalcitonina y  $\beta 2$  microglobulina. Se ha demostrado en diversos estudios la utilidad de la medición de lactato y procalcitonina para meningitis bacteriana mientras se ha usado la  $\beta 2$  microglobulina como indicador de infección viral a nivel de sistema nervioso central.

El uso de estos biomarcadores permitirá realizar tres grupos: pacientes con meningitis bacteriana, meningitis aséptica y pacientes sin meningitis. El objetivo de este estudio es identificar la prueba biológica que mejor ayude a distinguir entre meningitis bacteriana y meningitis aséptica en un departamento de urgencias pediátricas.

### 3. MARCO TEÓRICO

La meningitis bacteriana es una enfermedad que pone en riesgo la vida con alta mortalidad y condiciona secuelas neurológicas. Se define como la inflamación de las meninges afectando la pia, aracnoides y espacio subaracnoideo que se produce en respuesta a bacterias y/o productos bacterianos<sup>1-2</sup>.

La meningitis aguda bacteriana constituye un problema de salud pública significativo, a nivel mundial se ha estimado que ocurren 1-2 millones de casos anuales <sup>1</sup>El problema es más significativo en países pobres incluidas las regiones de África Subsahariana, Sureste de África y América Latina.

Secuelas como la hipoacusia, ceguera, epilepsia, hidrocefalia, retraso del neurodesarrollo y déficit motor ocurren incluso con el inicio pronto de terapia. Esta es la principal razón por la que las estrategias de vacunación para prevenir infección invasiva bacteriana por microorganismos capaces de causar meningitis como *Haemophilus influenzae* tipo B y *Streptococcus pneumoniae* se consideran prioridades de salud pública.

La vacunación universal ha generado cambios en la epidemiología de la meningitis bacteriana en muchas áreas del mundo disminuyendo los casos por *Haemophilus influenzae* tipo B y *S. pneumoniae* convirtiendo a los agentes virales y bacterias como *Neisseria meningitidis* los principales agentes causales.

En México la meningitis bacteriana continúa siendo una causa importante de morbilidad, secuelas neurológicas y mortalidad. Sin embargo hay limitada información epidemiológica; en 2007 Franco- Paredes y asociados publicaron un estudio epidemiológico de meningitis bacteriana en niños mexicanos de un mes a 18 años de edad, en un estudio retrospectivo a 10 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, el estudio se subdividió en dos periodos divididos por la introducción de la vacuna para Hib<sup>15</sup>.

Este estudio concluyó en 10 años que el agente causal más común comprendiendo el 50% de los casos fue el *Haemophilus influenzae* tipo B, el 31% de los casos fueron por *Streptococcus pneumoniae*, el 6% por microorganismos gram negativos, el 2% por *Neisseria meningitidis* y en el 11% de los casos no se identificó agente causal<sup>15</sup>. Este estudio tiene un valor especial ya que representa una población similar a la que se abordará en este estudio.

Sin embargo es una estadística que se tiene de la etapa prevacunal, a partir de 1999 se contó con la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo B y los datos variaron de manera significativa convirtiéndose el *Streptococcus pneumoniae* en el agente causal más común (54% de los casos).

A partir del año 2000 se introdujo la vacuna conjugada para neumococo por lo que se espera que los casos por *Streptococcus pneumoniae* hayan disminuido de manera significativa y se encuentre una mayor proporción de casos en las que no se aísla agente causal en el cultivo de líquido cefalorraquídeo o se encuentran casos de meningitis viral.

Se considera a la meningitis bacteriana una emergencia médica y el tratamiento antimicrobiano es esencial para un buen pronóstico, sin embargo en fase aguda distinguir clínicamente una meningitis bacteriana de una aséptica es muy difícil ya que se manifiestan de manera similar<sup>2</sup>.

### **Dilemas diagnósticos**

Los hallazgos clínicos de la meningitis bacteriana en la edad pediátrica pueden ser sutiles, variables, no específicos e incluso ausentes. Los signos y síntomas dependen de la edad del niño, la duración de la enfermedad y la respuesta del huésped a la infección; pueden incluir fiebre, hipotermia, letargia, irritabilidad, pobre alimentación, vómito, diarrea, crisis convulsivas, abombamiento de fontanelas, cefalea, fotofobia, signos meníngeos (signo de Kerning, signo de Brudzinski) y datos de focalización neurológica.<sup>1</sup>

La gran variedad de presentaciones clínicas dificulta el diagnóstico en el departamento de urgencias, más aún los hallazgos clínicos descritos clásicamente se encuentran con poca frecuencia; en un estudio retrospectivo de 326 niños que se presentaron en el departamento de urgencias pediátricas en Países Bajos entre 1988 y 1998 con signos de irritación meníngea solo el 30% tuvieron meningitis bacteriana.<sup>3</sup>

En el meta-análisis presentado en 2010 por Curtis de estudios prospectivos en niños con sospecha de meningitis bacteriana se evidenció que la sensibilidad de los signos meníngeos en la edad pediátrica es pobre; calculando que la rigidez de nuca tiene una sensibilidad para meningitis bacteriana del 51%, el signo de Kerning del 53%, el signo de Brudzinski del 66%.<sup>4</sup>

Por otro lado, parece ser que la presencia de crisis convulsivas en contexto de un cuadro clínico compatible puede aportar más al diagnóstico de meningitis.

Cuando el niño presenta crisis convulsivas pero se encuentra en el rango de edad fuera de la edad típica de presentación de las crisis convulsivas febriles; la probabilidad de la presencia de meningitis incrementa 4 veces<sup>4</sup>. Es importante considerar que la presencia de múltiples signos de manera conjunta incrementa la posibilidad de la enfermedad; por ejemplo la presencia de signos meníngeos, fontanela abombada y fiebre de alto grado incrementa la probabilidad de meningitis a 84%.

En el estudio prospectivo realizado en 10 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez se encontró que los hallazgos clínicos más comunes constituían fiebre en 92% de los casos, irritabilidad 54% de los casos, vómito en 55% de los casos, en menores de 5 años el 54% presentó crisis convulsivas, 36% datos de focalización neurológica.<sup>15</sup>

Las típicas características del líquido cefalorraquídeo para meningitis bacteriana son pleocitosis, presencia de polimorfonucleados, disminución de la concentración de glucosa y proteínas incrementadas.

Sin embargo en ocasiones existen problemas con las muestras de líquido cefalorraquídeo; que surgen desde la toma de la muestra con punciones lumbares traumáticas hasta el retardo en el procesamiento de la misma. Ambas situaciones alteran la interpretación de la punción lumbar, sobre todo con el conteo de leucocitos en líquido cefalorraquídeo.<sup>5</sup>

En el contexto del Hospital Infantil de México Federico Gómez que es una institución de enseñanza en donde la mayoría de las punciones lumbares las realizan médicos residentes en entrenamiento, la tasa de punciones traumáticas se incrementa dificultando en algunas ocasiones el diagnóstico y tratamiento temprano.

Más aún en el contexto del país en el que la mayoría de los pacientes que acuden a nuestra institución han recibido atención previa, es mayor el número de niños con sospecha de meningitis bacteriana que acuden a nuestro servicio de urgencias con uso previo de antibióticos.

Las anomalías encontradas en el LCR como el conteo celular elevado, los cambios en las concentraciones de proteínas y glucosa son menos pronunciadas en pacientes con meningitis bacteriana aguda que han recibido tratamiento antibiótico previo y pueden oscurecer el diagnóstico<sup>6</sup>.

Los antibióticos matan bacterias susceptibles en LCR rápidamente, brindando muestras estériles hasta 8 horas después de la administración del antibiótico; también se observan cambios en el conteo de leucocitos en el LCR; el conteo celular disminuye en las siguientes 48-72 horas después del uso del antibiótico con incremento de la proporción de mononucleados e incremento de la glucosa en LCR.<sup>6</sup>

Por ejemplo se ha demostrado esterilización completa de *N. meningitidis* del LCR dentro de las primeras 2 horas después de la administración de cefalosporina de tercera generación parenteral y la esterilización de *S. pneumoniae* del LCR dentro de las primeras 4 horas del tratamiento.<sup>1</sup>

Más aún, se sabe que el *S. pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae* tipo B son bacterias que se consideran de crecimiento fastidioso y son muy sensibles a cambios de temperatura y si el líquido cefalorraquídeo no se procesa en un rango mayor a 30-40 minutos pueden morir sin ser identificadas, por lo que se debe de contar con personal de laboratorio las 24 horas del día que procese las muestras de líquido cefalorraquídeo en un tiempo menor de 30 minutos.

Debido a que en ocasiones es difícil distinguir entre meningitis bacteriana y meningitis aséptica en el departamento de urgencias, muchos recomiendan iniciar antibióticos inmediatamente en niños con evidencia clínica de meningitis aguda y/o pleocitosis en el LCR y continuar por al menos 48-72 horas de cultivos bacterianos negativos. Estas recomendaciones implican rápido tratamiento de los casos de meningitis bacteriana sin embargo resultan en hospitalizaciones sistemáticas y administración de antibióticos a pacientes con meningitis aséptica con la asociada morbilidad y costos a la salud asociados.<sup>7</sup>

Múltiples investigadores en el mundo han creado escalas clínicas y analíticas en busca de herramientas que faciliten el diagnóstico de meningitis bacteriana en el departamento de urgencias, una escala que ha sido estudiada y validada recientemente es el *Bacterial Meningitis Score*.

El Bacterial Meningitis Score (BMS) distingue entre meningitis bacteriana y aséptica con una sensibilidad del 95% intervalo de confianza de 84-100% y especificidad del 73%.<sup>7</sup> Con un valor predictivo positivo de 69% con un puntaje mayor de 2 y un valor predictivo negativo de 100% para puntaje de 0.<sup>22</sup> Incluye cinco criterios: historia de crisis convulsivas, neutrófilos en sangre mayor a 10,000 células/mm<sup>3</sup>, tinción de gram

positiva de LCR, proteínas en LCR mayor a 80 mg/dL y neutrófilos en LCR mayor a 1000 células/mm<sup>3</sup>.

De acuerdo al *Evidence-Based Medicine Working Group* la Bacterial Meningitis Score ha alcanzado un nivel II de evidencia debido a que su sensibilidad y especificidad se han validado exitosamente.<sup>7</sup>

### **Necesidad de pruebas diagnósticas:**

Distinguir meningitis bacteriana de meningitis aséptica en el departamento de urgencias pediátricas puede contribuir a limitar el uso innecesario de antibióticos y las admisiones hospitalarias<sup>7</sup>.

Se busca una prueba con la mejor precisión diagnóstica y valores predictivos que ayude a identificar a todos los pacientes con meningitis bacteriana al momento de su admisión a urgencias ya que el retraso del tratamiento puede ser fatal, respectivamente la alteración del patrón bioquímico y citológico de las meningitis bacterianas posterior a tratamiento antibiótico puede resultar fatal.

### **Lactato**

El lactato en LCR es un potencial biomarcador para meningitis bacteriana que puede proveer información diagnóstica temprana. Es un ácido hidroxicarboxílico que existe en el ser humano en dos formas de esteroisómero. El L-Lactato es el principal enantiómero fisiológico que contribuye a la acidosis metabólica.

Por otro lado bajo condiciones anaeróbicas las bacterias producen L-lactato y D-lactato. Se ha demostrado que las células humanas solo son capaces de producir L-lactato, mientras las bacterias producen D-lactato y L-lactato<sup>8</sup>.

El lactato en LCR se produce por metabolismo bacteriano anaerobio o tejido cerebral isquémico. Los niveles de lactato en LCR no se afectan por la concentración de lactato sanguínea ya que se ha demostrado producción intrarraquídea del mismo<sup>9</sup>.

Se han realizado múltiples estudios que valoran el uso del lactato como biomarcador a nivel de líquido cefalorraquídeo, es uno de los más estudiados con publicaciones que remontan a los años 70's, inicialmente se midió en adultos pero desde 1974 con el estudio de Bland y asociados<sup>16</sup> se demostró la utilidad de la medición de ácido láctico en LCR como marcador de meningitis bacteriana. En México solo se cuenta con el antecedente de un estudio realizado por Aragon en 1979 con la medición de lactato en LCR por método enzimático en 44 niños<sup>17</sup>.

*Kleine y asociados (2003, Brain Research Bulletin)* evaluaron 16 marcadores en LCR para diferenciar entre meningitis bacteriana y aséptica, concluyeron que lactato con valor  $>3.2$  mm/l ayuda a identificar la presencia de meningitis bacteriana con una sensibilidad 89-100% y especificidad del 96-100%<sup>2</sup>. *Sakushima y asociados (2011, British Infection Association)* realizaron un metanálisis para determinar la capacidad diagnóstica del lactato en LCR para diferenciar entre meningitis bacteriana de la aséptica y encontraron que lactato con valor  $> 3.9$  mmol/l tiene un valor predictivo negativo del 95.5% con una sensibilidad y especificidad del 95%<sup>9</sup>.

Las limitaciones de la medición de lactato en LCR implican la disminución de la sensibilidad de la prueba diagnóstica para meningitis bacteriana con el previo uso de antibióticos, la sensibilidad de la prueba disminuye al 49% (23-75), también se ha visto que es menos preciso en pacientes con enfermedad neurológica de base y en casos de trauma craneoencefálico<sup>6</sup>.

Existen diferentes métodos para la cuantificación de la concentración de lactato, que se pueden clasificar en general en métodos: enzimáticos, amperométricos, espectrofotométricos y los de oxidación química.

Los métodos amperométricos se basan en un electrodo sensible al lactato con un cátodo de plata y un ánodo de platino. El electrodo está protegido por una funda con una solución electrolítica y tiene una membrana de capa múltiple en su extremo.

Las moléculas de lactato atraviesan la capa exterior de la membrana la enzima lactato oxidasa inmunizada entra las capas cataliza una reacción que es directamente proporcional a la concentración de lactato. Estos métodos suelen estar incorporados a gasómetros que miden de forma simultánea el pH y los gases sanguíneos.

## **$\beta 2$ microglobulina**

Por otro lado se ha demostrado que la medición de citosinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y de interferón gamma (INF- $\gamma$ ) en el líquido cefalorraquídeo permite la diferenciación entre meningitis viral y bacteriana. Los niveles de TNF- $\alpha$  en LCR son significativamente mayores en pacientes con meningitis bacteriana pero no en meningitis viral. Los niveles de INF- $\gamma$  están elevados en meningitis viral; el patrón de incremento de citosinas es diferente en infecciones de etiología viral y las bacterianas<sup>10</sup>.

Más aún se ha demostrado que el INF- $\gamma$  y el TNF- $\alpha$  incrementan la síntesis de la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad clase I con  $\beta$ 2 microglobulina ( $\beta$ 2m) en fibroblastos y células neuronales<sup>10</sup>. La  $\beta$ 2 microglobulina es una proteína que tiene peso molecular de 11.800, constituye a la cadena corta del antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad clase I que se presenta en la superficie de todas las células nucleadas<sup>24</sup>. Está codificada en el cromosoma 16 y pertenece a la familia de las inmunoglobulinas<sup>18</sup>.

La concentración de la  $\beta$ 2m en los fluidos corporales se relaciona con la tasa de renovación celular y altos niveles de este péptido reflejan incremento del recambio celular<sup>11</sup>. Se produce incremento de las concentraciones séricas por aumento de la actividad del sistema inmunitario, como en el caso de infecciones o enfermedades reumáticas, muerte celular o una menor eliminación de los desechos por daño renal.<sup>25</sup> Se ha visto que los altos niveles de  $\beta$ 2m no se explican por disrupción o alteraciones de la barrera hemato-encefálica lo que es altamente sugestivo de producción in situ<sup>11</sup>.

Puesto que la concentración sérica de  $\beta$ 2 microglobulina puede aumentar en diversas enfermedades, a la aplicación del diagnóstico correspondiente debe seguir una pregunta clínica clara y descartar la presencia de otras enfermedades relevantes<sup>24</sup>. Por ejemplo, se han encontrado concentraciones elevadas de  $\beta$ 2m en el suero o plasma de pacientes con mieloma múltiple, infección por VIH y leucemia linfocítica<sup>25</sup>.

Se han medido niveles de  $\beta$ 2 microglobulina en LCR en estudios previos, sobre todo en relación a demencia, infección por VIH, infección por citomegalovirus y neoplasia primaria o infiltración neoplásica a SNC. Se ha demostrado que un incremento en las concentraciones de  $\beta$ 2-M en LCR puede ser un marcador temprano de recaída de leucemia y linfoma en SNC<sup>27</sup>.

Se ha reportado que pacientes con involucro a SNC por leucemia o linfoma presentan niveles de  $\beta$ 2 microglobulina de (4.97 + - 2.01 mg/L).<sup>27</sup> Esto parece indicar que es un marcador sensible y específico solo en discretas poblaciones de pacientes.

*Takahashi y asociados (1999, Brain & Development)* valoraron la utilidad de la medición de  $\beta$ 2 microglobulina para la evaluación de pacientes con meningitis de diferentes etiologías. Se concluyó que la  $\beta$ 2m en LCR es de valor para identificar la presencia de meningitis viral, con un valor de corte en LCR de  $\beta$ 2 microglobulina de 1.2 mg/l con una sensibilidad del 95% y especificidad del 83%.

Esta proteína tiene ciertas limitaciones en su medición que se ve condicionada sobre todo por la edad de los pacientes, se ha visto que niños sin meningitis menores de 5 meses presentan altos niveles de  $\beta 2$  microglobulina en LCR<sup>10</sup>. Se cree que se debe a una barrera hematoencefálica inmadura por lo que en este estudio se toma con reserva los niveles de este biomarcador en este grupo de edad ya que las características de permeabilidad de la barrera-hematoencefálica puede llevar a resultados falsos positivos<sup>18</sup>.

El método más utilizado para determinar la concentración de  $\beta 2$ microglobulina es por medio de inmunonefelometría. Las partículas de poliestireno recubiertas de anticuerpos específicos frente a la  $\beta 2m$  humana se agregan al mezclarse con muestras que contienen  $\beta 2$ microglobulina humana. Estos complejos dispersan un haz de luz proyectado a través de la muestra y la intensidad de la luz dispersada es proporcional a la concentración en la muestra en cuestión<sup>26</sup>.

### **Procalcitonina**

En los últimos años se ha demostrado que la procalcitonina es un excelente biomarcador de infección bacteriana invasiva en niños; es un péptido de 116 aminoácidos precursor de la calcitonina.

La infección induce un incremento de la expresión del gen CALC1 con subsecuente liberación de precursores de calcitonina<sup>12</sup>, por lo que en condiciones de sepsis el cuerpo completo se puede ver como una glándula endócrina; el incremento de la procalcitonina se puede relacionar con la severidad de la condición y con la mortalidad.<sup>20</sup>

La procalcitonina se detecta 2 horas después de las endotoxinas, va incrementando en las siguientes 6-8 horas llegando a su pico máximo a las 12 horas<sup>19</sup>. Su utilidad en infección bacteriana severa en pediatría ha sido demostrada sin embargo no se ha estudiado su medición en otros fluidos corporales.

En caso de infección del sistema nervioso central la elevación de proteínas a nivel de LCR en caso de infección bacteriana resulta en la disfunción de las uniones endoteliales de las vénulas y otros vasos meníngeos, se considera que este mecanismo puede ser el causante de paso de la procalcitonina de la sangre al LCR con consecuente elevación a nivel intrarraquídeo<sup>13</sup>.

Existe limitada información acerca de la concentración de procalcitonina en LCR. En el estudio reportado por *Gendrel et-al.* en estudio de PCT en LCR en pacientes

pediátricos no se detectaron niveles estadísticamente significativos de PCT en pacientes con meningitis bacteriana. En su estudio solo dos pacientes con meningitis bacteriana (ambos con altos niveles de PCT sérica) demostraron niveles elevados de PCT en LCR, esta elevación se atribuyó a sangrado por la punción lumbar traumática<sup>23</sup>. En el estudio reportado por *Jereb, M* se encontró un nivel de PCT en LCR > 0.5 ng/ml en 11 pacientes con meningitis bacteriana y en todos los casos la punción lumbar no fue traumática<sup>14</sup>.

La fisiopatología de la producción de PCT a nivel intratecal resulta incierta; se requieren más estudios para determinar el origen, vía metabólica y mediadores responsables del incremento de la procalcitonina a nivel de líquido cefalorraquídeo durante la meningitis bacteriana<sup>14</sup>.

Como todas las pruebas diagnósticas la medición de la PCT tiene sus limitaciones resultando positiva en otros contextos sin ser su elevación generada por una infección bacteriana. Entre estos se encuentran a los neonatos, infección fúngica sistémica, trauma, neumonitis química, síndromes paraneoplásicos y algunas neoplasias.<sup>20</sup>

## 4. ANTECEDENTES

La búsqueda de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo que apoyen o excluyan el diagnóstico de meningitis bacteriana se remonta a los años 70's. Se han estudiado alrededor del mundo a más de 20 posibles biomarcadores en líquido cefalorraquídeo.

Los que ameritan el mayor número de estudios son el factor de necrosis tumoral alfa TNF  $\alpha$ , interleucinas: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, proteína de unión a lipopolisacárido LBP, lactato, glucosa, leucocitos, índice de IgG, proteínas en LCR, albúmina en LCR y  $\beta$ 2 microglobulina. Entre estos los que han resultado de mayor valor para el diagnóstico de meningitis bacteriana de acuerdo a estudios estadísticos son la IL-6, la IL-1 $\beta$  y el lactato.

Sin embargo la medición de IL-6 e IL-1 $\beta$  requiere de laboratorios especializados y su procesamiento implica altos costos que limitan su aplicación en el contexto de la medicina de urgencias.

*Kleine y asociados (2003, Brain Research Bulletin)* evaluaron 16 marcadores en LCR para diferenciar entre meningitis bacteriana y aséptica, concluyeron que lactato con valor >3.2 mm/l ayuda a identificar la presencia de meningitis bacteriana con una

sensibilidad 89-100% y especificidad del 96-100%, con un valor predictivo negativo del 95% y valor predictivo positivo del 95%.<sup>2</sup>.

*Sakushima y asociados (2011, British Infection Association)* realizaron un metanálisis para determinar la capacidad diagnóstica del lactato en LCR, en su estudio evaluaron 33 estudios que involucraron a un total de 1885 pacientes, 14 estudios (42%) involucraron a población pediátrica y 30% incluyeron a ambos adultos y niños. El número promedio de pacientes estudiados fue de 40 en población pediátrica y el estudio que ha logrado incluir más niños fue realizado en Australia con 155 sujetos. El metanálisis concluyó que el lactato > 3.9 mmol/l tiene una sensibilidad de 93%, una especificidad del 95%, valor predictivo positivo del 95% y valor predictivo negativo del 95%. Pacientes tratados con antibiótico previamente mostraron una disminución de la sensibilidad del lactato<sup>9</sup>.

En México solo se cuenta con el antecedente de un estudio realizado por Aragon en 1979 con la medición de lactato en LCR por método enzimático en 44 niños<sup>17</sup>

En cuanto a la  $\beta 2$  microglobulina; *Takahashi y asociados (1999, Brain & Development)* valoraron la utilidad de la medición de  $\beta 2$  microglobulina para la evaluación de pacientes con meningitis de diferentes etiologías. Se concluyó que la  $\beta 2m$  en LCR es de valor para identificar la presencia de meningitis viral, con un valor de corte en LCR de  $\beta 2$  microglobulina de 1.2 mg/l con una sensibilidad del 95% y especificidad del 83%.

La medición de  $\beta 2$  microglobulina en población pediátrica se ha realizado con múltiples motivos, sin embargo el líquido cefalorraquídeo se ha estudiado sobre todo por su relación con infecciones virales. En particular en neonatos se ha visto correlación directa con infección por virus específicos como el citomegalovirus<sup>11</sup>.

Por último la procalcitonina ha sido ampliamente estudiada como biomarcador de infección bacteriana invasiva en niños, sin embargo su medición se realiza en sangre y existe poca evidencia de la utilidad de su medición en otros líquidos corporales como el líquido cefalorraquídeo.

Existe limitada información acerca de la concentración de procalcitonina en LCR. En el estudio reportado por *Gendrel et-al.* estudio de PCT en LCR en pacientes pediátricos no se detectó PCT en pacientes con meningitis bacteriana. En su estudio solo dos pacientes con meningitis bacteriana (ambos con altos niveles de PCT sérica) demostraron niveles elevados de PCT en LCR, esta elevación se atribuyó a sangrado por la punción lumbar traumática. En el estudio reportado por *Jereb, M* se encontró un

nivel de PCT en LCR > 0.5 ng/ml en 11 pacientes con meningitis bacteriana y en todos los casos la punción lumbar no fue traumática<sup>14</sup>

Hasta 2015 (En PUBMED) solo existe precedente de un estudio en población pediátrica en el que se midió procalcitonina en líquido cefalorraquídeo y no existe precedente de cuantificación de procalcitonina en LCR en población pediátrica en México.

## **5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La meningitis bacteriana es una enfermedad que pone en riesgo la vida con alta mortalidad y condiciona secuelas neurológicas. Debido a que en ocasiones es difícil distinguir entre meningitis bacteriana y meningitis aséptica en el departamento de urgencias, muchos recomiendan iniciar antibióticos inmediatamente en niños con evidencia clínica de meningitis aguda y/o pleocitosis en el LCR y continuar por al menos 48-72 horas de cultivos bacterianos negativos. Estas recomendaciones implican rápido tratamiento de los casos de meningitis bacteriana sin embargo resultan en hospitalizaciones sistemáticas y administración de antibióticos a pacientes con meningitis aséptica con la asociada morbilidad y costos a la salud asociados.

Distinguir meningitis bacteriana de meningitis aséptica en el departamento de urgencias pediátricas puede contribuir a limitar el uso innecesario de antibióticos y las admisiones hospitalarias.

Se busca una prueba de laboratorio con alta sensibilidad que ayude a identificar a todos los pacientes con meningitis bacteriana al momento de su admisión a urgencias ya que el retraso del tratamiento puede ser fatal.

Se plantean tres biomarcadores en líquido cefalorraquídeo que ayudarán al diagnóstico de meningitis bacteriana en un departamento de urgencias pediátricas; lactato, procalcitonina y  $\beta$ 2 microglobulina. Se ha demostrado en diversos estudios la utilidad de la medición de lactato y procalcitonina para meningitis bacteriana mientras se ha usado la  $\beta$ 2 microglobulina como indicador de infección viral a nivel de sistema nervioso central.

El uso de estos biomarcadores permitirá realizar tres grupos: pacientes con meningitis bacteriana, meningitis aséptica y pacientes sin meningitis. Se espera que pacientes con meningitis bacteriana presenten niveles elevados de lactato y procalcitonina en LCR mientras que pacientes con meningitis viral presenten valores elevados de  $\beta$ 2 microglobulina y disminuidos o normales de lactato y procalcitonina.

Por otro lado se esperaría que pacientes que no cumplen criterios diagnósticos de meningitis presenten los tres biomarcadores normales a nivel de líquido cefalorraquídeo.

El departamento de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez es un centro de referencia para urgencias pediátricas de tercer nivel, sus criterios de ingreso son estrictos y su población de pacientes en general incluye pacientes con padecimientos crónicos o de urgencia que requieren tercer nivel de atención.

La meningitis bacteriana es una enfermedad que pone en riesgo la vida por lo que se requiere ingreso inmediato a una unidad de urgencias capacitada para el manejo del paciente intensivo como lo es el departamento de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

En nuestra institución el diagnóstico de meningitis bacteriana continúa siendo un reto por múltiples variables: recibimos gran cantidad de pacientes inmunocomprometidos con alto riesgo de infección invasiva; por otro lado la mayoría de los pacientes que acuden a nuestra institución han recibido atención previa, es mayor el número de niños con sospecha de meningitis bacteriana que acuden a nuestro servicio de urgencias con uso previo de antibióticos.

Estas variables alteran de manera significativa el patrón bioquímico y microbiológico de las muestras de líquido cefalorraquídeo por lo que el diagnóstico auxiliar tradicional de LCR resulta en muchas ocasiones confuso en nuestra institución. Por otro lado hay que considerar que el Hospital Infantil de México Federico Gómez es una institución de enseñanza en donde la mayoría de las punciones lumbares las realizan médicos residentes en entrenamiento, la tasa de punciones traumáticas se incrementa dificultando en algunas ocasiones el diagnóstico y tratamiento temprano.

Por lo anterior, se debe de considerar que el diagnóstico de meningitis bacteriana en la actualidad es aún problemático por lo que se requieren pruebas diagnósticas que auxilien en el diagnóstico de esta enfermedad con alta mortalidad y que frecuentemente implica secuelas neurológicas.

## **6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la utilidad de la medición de lactato, procalcitonina y  $\beta 2$  microglobulina en líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico de meningitis bacteriana en el servicio de urgencias pediátricas del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

## 7. JUSTIFICACIÓN

A pesar de los avances en el tratamiento de la meningitis bacteriana, esta continúa representando un problema importante de salud pública por su alta mortalidad y alta tasa de secuelas neurológicas. Este estudio resulta trascendente ya que el diagnóstico temprano en un departamento de urgencias pediátricas contribuye a disminuir la mortalidad, las secuelas neurológicas, limita el uso innecesario de antibióticos, reduce el tiempo de hospitalización, reduce el número de efectos adversos a medicamento, el riesgo de infecciones nosocomiales y altos costos médicos.

Por otro lado sería el primer estudio realizado en población pediátrica en México que mide tres diferentes biomarcadores en líquido cefalorraquídeo con fines diagnósticos, se considera que tendría una magnitud significativa por el número de casos que incluye el estudio. Considerando que la meningitis bacteriana no es un patología poco común en nuestra institución.

En 2012, el Dr. Coria y asociados describieron el comportamiento microbiológico en 21 años del Hospital Infantil de México Federico Gómez encontrando un total de 424 casos<sup>21</sup>, considerando que en el año 2012 se reconocieron solo 5 casos de meningitis bacteriana, se considera que la incidencia ha disminuido considerablemente sin embargo se continúan realizando un mayor número de punciones lumbares en el departamento de urgencias pediátricas y se registra mayor número de ingresos con la sospecha de neuroinfección que los comprobados.

Esto lleva a que la magnitud del estudio es proporcional al número de punciones lumbares realizadas en el departamento de urgencias que promedian de 1-5 por semana. Considerando que el estudio se realizó en 8 meses, la magnitud es estadísticamente significativa comparado con otros estudios realizados en el mundo en población pediátrica.

Por último el estudio se considera factible ya que al tratarse de una institución de tercer nivel se cuenta con un laboratorio que funciona las 24 horas del día durante todo el año, se cuenta con la infraestructura para conservar y procesar las muestras sin necesidad de financiamiento externo.

## **8. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Identificar la prueba biológica que mejor ayude a distinguir entre meningitis bacteriana y meningitis aséptica en un departamento de urgencias pediátricas.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Determinar la prueba biológica que apoye el diagnóstico de meningitis bacteriana.
- Determinar la prueba biológica que apoye el diagnóstico de meningitis viral.
- Identificar los valores de corte de lactato para el diagnóstico de meningitis bacteriana.
- Identificar los valores de corte de procalcitonina para el diagnóstico de meningitis bacteriana.
- Identificar los valores de corte de  $\beta 2$  microglobulina para el diagnóstico de meningitis viral.
- Determinar la sensibilidad y la especificidad del lactato para el diagnóstico de meningitis bacteriana.
- Determinar la sensibilidad y la especificidad de la procalcitonina para el diagnóstico de meningitis bacteriana.
- Determinar la sensibilidad y especificidad de la  $\beta 2$  microglobulina para el diagnóstico de meningitis viral.

## 9. MÉTODOS

**DISEÑO DEL ESTUDIO.** Estudio observacional, transversal y analítico.

**RECOLECCION DE DATOS:** 01/09/2015 al 31/05/2016

### CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Edad de 1 mes a 18 años a su ingreso a urgencias.
- Se realice punción lumbar en el departamento de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez. (No se realizará ninguna punción lumbar con propósito del estudio, se analizarán las muestras de líquido cefalorraquídeo que se obtienen en esta área hospitalaria con fines diagnósticos).
- Se realice examen citológico, citoquímico y cultivo de LCR.
- Se realice biometría hemática a su ingreso.
- Cuento con expediente clínico completo: incluido historia clínica, padecimiento actual y exploración física a su ingreso a urgencias.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Edad menor de un mes o mayor de 18 años a su ingreso a urgencias.
- Cantidad de líquido cefalorraquídeo insuficiente para procesar biomarcadores.
- Expediente clínico incompleto.
- No cuente con estudio citológico, citoquímico y cultivo de LCR.
- No cuente con biometría hemática a su ingreso.
- Cuento con sistema de derivación ventricular.

#### DESCRIPCION DEL ESTUDIO:

Se clasificaron a los pacientes en tres grupos de acuerdo a sus características clínicas y de laboratorio; en pacientes con meningitis bacteriana, meningitis aséptica y no meningitis. Esto se definió con la información obtenida exclusivamente el expediente clínico de los pacientes.

El diagnóstico de meningitis bacteriana se estableció con cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo, pacientes con pruebas de biología molecular que demuestren etiología bacteriana (pruebas de reacción de cadena de polimerasa o Western Blott en LCR) o pacientes con 3 o más puntos del *Bacterial Meningitis Score*, el mismo implica los siguientes criterios:

- Tinción de Gram en LCR positiva
- Proteínas totales en LCR  $\geq$  80 mg/dl
- Leucocitos en LCR  $>1000/mm^3$
- Presencia de crisis convulsivas
- Polimorfonucleados en sangre  $>10,000/mm^3$

El diagnóstico de meningitis aséptica se estableció con cultivo de líquido cefalorraquídeo negativo, pacientes con pruebas de biología molecular que demuestren etiología viral (pruebas de reacción de cadena de polimerasa en LCR) y datos clínicos y de laboratorio de meningitis que incluyan las 4 siguientes:

- Cuadro clínico compatible
- Leucocitos en LCR  $>1000/mm^3$
- Tinción de Gram en LCR negativa
- Cultivo de LCR negativo
- *Bacterial Meningitis Score* menor de 3 puntos.

El último grupo lo comprendió los pacientes cuyas características clínicas y de laboratorio permitieran descartar meningitis, con la ausencia de cuadro clínico compatible, *Bacterial Meningitis Score*  $<2$ , contaran con cultivo de LCR negativo, pruebas de biología molecular negativas o se documentara otro diagnóstico en el expediente clínico que excluyera la posibilidad de meningitis.

Para los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del protocolo y se realizara punción lumbar con fines diagnósticos con previo consentimiento informado se tomó un frasco adicional de LCR.

La muestra líquido cefalorraquídeo se obtuvo en un frasco estándar disponible en el área de urgencias pediátricas, se obtuvo 1 ml de muestra para procesar las tres pruebas. Se identificó la muestra con una etiqueta con los datos del paciente incluyendo nombre, número de registro, fecha y hora de toma de la muestra.

Se notificó al personal responsable del protocolo de la toma de muestra para procesar de manera inmediata la medición de lactato. En caso de no lograr procesarla de manera inmediata se mantuvo en refrigeración.

La medición de lactato se realizó por método amperométrico incorporado en el gasómetro del área de urgencias; tomando 95  $\mu$ l de la muestra. Se registró el resultado en la etiqueta de la muestra y en la hoja de registro de pacientes (anexo 1).

Posteriormente se guardó el resto de la muestra de líquido cefalorraquídeo en refrigeración en el área de laboratorio clínico del HIMFG y se colocó en la gradilla correspondiente al protocolo para posteriormente procesar la procalcitonina.

La procalcitonina se midió con el equipo *VIDAS BRAHMS PCT* mediante el uso de técnica de ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assay). Se tomó un volumen de muestra comprendido entre 50 µl y 200 µl de acuerdo a las características de la misma.

El límite de detección analítico, definido como la concentración más pequeña de procalcitonina diferente de la concentración cero con una probabilidad del 95% es inferior a 0.05 ng/mL.

Una vez analizada la procalcitonina se mantuvo la muestra en congelación a -20°C en el congelador disponible en el área de parasitología del laboratorio clínico hasta su análisis para las pruebas de β2 microglobulina.

La β2 microglobulina se midió por medio de inmunonefelometría en los sistemas BN II y BN ProSpec con reactivo de diagnóstico *in-vitro N Látex β2-microglobulina NB2M* para la determinación cuantitativa. El límite de detección analítico para este reactivo es <0.875 mg/l. Se tomó 500 µl de la muestra y posteriormente se registró el resultado en la hoja de registro de resultados (anexo 1).

La recolección de datos de los pacientes que se incluyeron en el estudio se llevó a cabo diariamente acudiendo al área de urgencias a verificar si se habían realizado punciones lumbares durante el día. De igual forma, diariamente se verificó que existieran disponibles en el área de urgencias frascos, hojas de registro de pacientes y que el gasómetro se encontrara en funcionamiento y calibrado.

En caso de ingresar un paciente que cumpliera con los criterios de inclusión se llenó la hoja de registro de pacientes *anexo 1* en base a los datos obtenidos en el expediente clínico. Con la información obtenida se clasificó al paciente en alguno de los tres grupos: meningitis bacteriana, meningitis aséptica y no meningitis.

Concluidos los 8 meses del estudio se colectaron todas las hojas de registro de pacientes y se inició con el análisis estadístico.

## **10. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El estudio incluyó pacientes atendidos en el departamento de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez que se encontraban dentro del grupo de edad elegible para el protocolo. Ninguna punción lumbar se realizó con motivo del estudio, solo se incluyeron pacientes en los que se realizó el procedimiento con fines diagnósticos.

Todas las punciones lumbares se realizaron previo consentimiento informado, se consideró prioritario tomar el líquido cefalorraquídeo necesario para procesar las pruebas diagnósticas, en caso de contar con suficiente volumen de muestra se dio el LCR restante para procesar los biomarcadores de nuestro protocolo.

En caso de no contar con el volumen de líquido cefalorraquídeo necesario para procesar los tres biomarcadores solo se procesaron las pruebas disponibles para la muestra. Por otro lado, en caso de que el clínico requiriera de líquido cefalorraquídeo del protocolo para procesar pruebas diagnósticas se cedía sin importar los biomarcadores procesados o faltantes.

## **11. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizó el software IBM SPSS 24 para el análisis. Para la estadística descriptiva, se aplicaron estadísticos de tendencia central (media y mediana), distribución (asimetría y curtosis), dispersión (desviación estándar, varianza, mínimo y máximo) y posición (percentiles) para las variables cuantitativas; conteos y porcentajes para las variables cualitativas.

Para la estadística analítica se utilizó regresión logística binaria, para predecir a la variable dependiente meningitis bacteriana. Para las variables independientes  $\beta 2$  microglobulina y procalcitonina, los casos con valor que incluyo código alfanumerico (<) se sustituyeron con cero para evitar datos perdidos y permitir su análisis como variable numérica.

## 12. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Nombre de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de la variable	Unidades de medición
Edad	Tiempo de vida extrauterina.	Tiempo transcurrido entre la fecha nacimiento y la fecha de ingreso al servicio de urgencias.	Cuantitativa Discreta	Razón	Meses
Sexo	Fenotipo de genitales externos por exploración física de genitales. En pacientes con genitales ambiguos se tomará el género cromosómico.	Se expresará como femenino o masculino de acuerdo al sexo documentado en el expediente clínico.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	1=Femenino 0=Masculino
Signos meníngeos	Datos clínicos que sugieren irritación meníngea.	Se expresará como positivo la presencia de cualquiera de los siguientes documentado en el expediente clínico: 1. Rigidez de nuca: resistencia muscular a la flexión del cuello. 2.-Signo de Kerning: se considera positivo cuando existe rigidez de nuca en respuesta a la flexión de cadera. 3.-Signo de Brudzinski: se considera positivo cuando al realizar la flexión de la cabeza se observa flexión refleja de caderas y rodillas. Se define como negativo la ausencia de los previamente mencionados.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	1= Positivo 0= Negativo
Punción lumbar traumática	Indica la presencia anormal de eritrocitos en la muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR), como consecuencia del trauma causado por la aguja al puncionar los vasos sanguíneos adyacentes a las meninges en su	Se basa en el conteo de eritrocitos por milímetro cúbico de LCR. Se define como positivo la presencia de más de 400 eritrocitos/mm <sup>3</sup> , negativo como la presencia de menos de 400 eritrocitos/mm <sup>3</sup> .	Cualitativa Dicotómica	Nominal	1= Positivo 0= Negativo

Uso de antibióticos	<p>trayecto al espacio subaracnoideo</p> <p>Administración de agente antibiótico (sustancia química que sirva para matar o inhibir el crecimiento de agentes infecciosos) de cualquier clase.</p>	<p>Se define como positiva el uso de antibiótico vía oral o parenteral en un periodo de 7 días previos a la realización de la punción lumbar. Se define como negativo el uso de antibiótico más de 7 días previos a la punción lumbar o ausencia de uso de antibiótico en los últimos 7 días previos a la punción lumbar.</p>	Cualitativa Dicotómica	Nominal	1=SI 0=NO
Crisis convulsivas	<p>Son descargas eléctricas neuronales anormales que tienen manifestaciones clínicas variables.</p>	<p>Se define como positiva alguno de los siguientes: Electroencefalograma positivo en vigilia o en sueño que evidencie la presencia de actividad epiléptica. Mioclonias: son sacudidas breves e involuntarias, únicas o en serie, de uno o más grupos musculares, con duración de segundos a minutos. Crisis tónicas: contracciones musculares sostenidas que comprometen simultáneamente varios grupos musculares, tanto agonistas como antagonistas, con duración de segundos a minutos. Crisis clónicas: son sacudidas bruscas y rítmicas, casi siempre simétricas que comprometen de manera alterna grupos musculares flexores y extensores, con duración de segundos a minutos. Crisis tónico-clónico generalizadas: pérdida de conciencia, con posturas alternantes en extensión o flexión, acompañada de fenómenos vegetativos como midriasis, sudoración y taquicardia, con duración de segundos a minutos. Crisis atónicas: pérdida súbita y brusca del tono muscular con duración</p>	Cualitativa Dicotómica	Nominal	1= Positivo 0= Negativo

		de segundos a minutos.			
Cultivo de líquido cefalorraquídeo	Prueba microbiológica que se realiza mediante la demostración de la presencia de microorganismos en el LCR normalmente estéril.	Se expresa como positivo la presencia de aislamiento bacteriano en LCR. Negativo como la ausencia de aislamiento bacteriano en LCR en 5 días.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	1= Positivo 0= Negativo
Tinción de Gram en LCR	Es un tipo de tinción diferencial utilizado para referirse a la morfología celular bacteriana como para poder realizar una diferenciación bacteriana como gram positivas o gram negativas.	Se define como positiva la visualización de formas bacterianas gram positivas (visualizados teñidos de color púrpura) o gram negativas (visualizados teñidos de color rojo). Se define como negativa la ausencia de visualización de formas bacterianas.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	1= Positivo 0= Negativo
Proteínas totales en LCR	Es una prueba de laboratorio para determinar la cantidad de proteínas en el líquido cefalorraquídeo.	Se expresa como positiva la presencia de proteínas en LCR mayor a 80 mg/dl. Se define como negativo la presencia de proteínas en LCR menor a 80 mg/dl.	Cuantitativa Continua	Razón	mg/dl
Leucocitos en LCR	Es una prueba de laboratorio para cuantificar por microscopía la cantidad de leucocitos visualizados por mm <sup>3</sup> en líquido cefalorraquídeo.	Se define como positivo la presencia de más de 1000 células/mm <sup>3</sup> en líquido cefalorraquídeo, se define como negativo la presencia de menos de 1000 células/mm <sup>3</sup> .	Cuantitativa Continua	Razón	células/ mm <sup>3</sup>
Neutrófilos en sangre.	El recuento diferencial de leucocitos es una parte de la biometría hemática y mide el porcentaje de cada tipo de leucocito en la sangre. En la sangre circulan cinco tipo de	Se expresa como positivo la presencia de más de 10,000 neutrófilos totales en sangre, se define como negativo la presencia de menos de 10,000 neutrófilos totales en sangre.	Cuantitativa Continua	Razón	Neutrófilos/m m <sup>3</sup>

	células leucocitarias: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos.				
Presión de apertura	Medición que se realiza durante la punción lumbar que tiene como objetivo medir la presión en el espacio donde se encuentra el líquido cefalorraquídeo.	Tras penetrar en el espacio subaracnoideo y retirar el mandril, se conectará un manómetro, directamente o a través de una llave de 3 vías, a la aguja de punción permitiendo que el LCR suba a través de la luz del manómetro de tipo columna de agua. El LCR ascenderá por la columna de agua hasta pararse (con oscilaciones según los movimientos respiratorios). Leer la altura de la columna de LCR en cm; el "0" se situará en la línea de las apófisis espinosas. El resultado se expresará en cmH2O.	Cuantitativa Continua	Intervalo	cmH2O
Color	Impresión que producen en la retina los rayos de luz reflejados y absorbido por un cuerpo.	El LCR es claro y sin color. La xantocromía se define como color amarillo, naranja o rosáceo del LCR tras su centrifugación. El líquido hemático denota la presencia de abundante hematíes tras el centrifugado de LCR.	Cualitativa Politémica	Nominal	0=Incoloro 1=Ligeramente blanquecino 2=Ligeramente xantocrómico 3=Xantocrómico 4=Hemático
Apariencia	Se designa así al aspecto exterior de algo, en este caso el líquido cefalorraquídeo.	El LCR es cristalino, transparente, la turbidez denota presencia de gérmenes, pleocitosis, presencia de hematíes o nivel elevado de proteínas. La apariencia hemática denota la presencia de abundantes hematíes.	Cualitativa Politémica	Nominal	0=Cristalino 1=Transparente 2=Ligeramente turbio 3=Ligeramente hemático 4=Turbio 5=Hemática
Coagulación	Define la transformación de una sustancia desde su estado líquido a otro estado más o menos sólido.	Normalmente el LCR no presenta coagulación, la formación de coagulo puede ocurrir debido a presencia de fibrina del suero o nivel muy elevado de proteínas.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	1= Positivo 0= Negativo

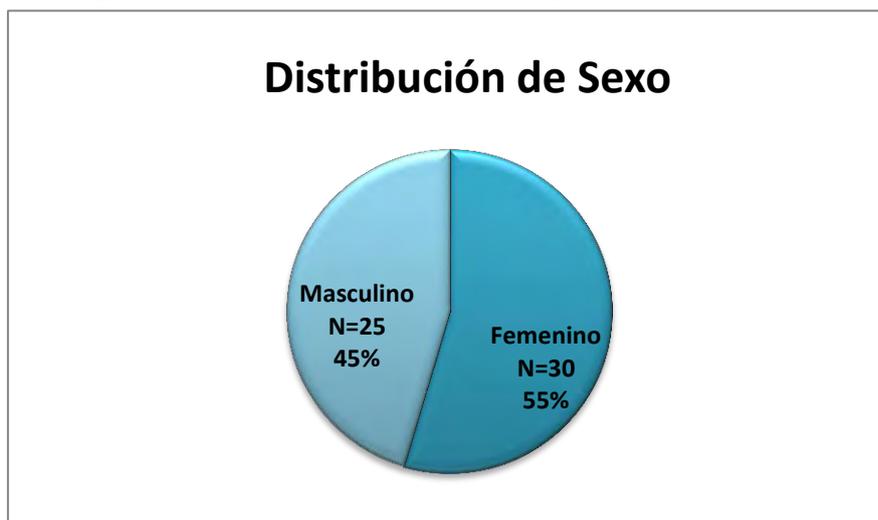
Meningitis bacteriana	Es la inflamación de las meninges afectando la pia, aracnoides y espacio subaracnoideo que se produce en respuesta a bacterias y/o productos bacterianos.	Se definirá como positivo los casos que tengan cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo, pacientes con pruebas de biología molecular que demuestren etiología bacteriana (pruebas de reacción de cadena de polimerasa o Western Blott en LCR) o pacientes con 3 o más puntos del <i>Bacterial Meningitis Score</i> , el mismo implica los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tinción de Gram en LCR positiva</li> <li>• Proteínas totales en LCR &gt;o igual a 80 mg/dl</li> <li>• Leucocitos en LCR &gt;1000/mm<sup>3</sup></li> <li>• Presencia de crisis convulsivas</li> <li>• Polimorfonucleados en sangre &gt;10,000 /mm<sup>3</sup></li> </ul>	Cualitativa Dicotómica	Nominal	1= Positivo 0= Negativo
Meningitis aséptica	Se caracteriza por la presencia de signos y síntomas de meningitis sin evidencia de agente causal bacteriano.	El diagnóstico de meningitis aséptica se definirá con cultivo de líquido cefalorraquídeo negativo, pacientes con pruebas de biología molecular que demuestren etiología viral (pruebas de reacción de cadena de polimerasa en LCR) y datos clínicos y de laboratorio de meningitis que incluyan las 4 siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuadro clínico compatible</li> <li>• Leucocitos en LCR &gt;1000/mm<sup>3</sup></li> <li>• Tinción de Gram en LCR negativa</li> <li>• Cultivo de LCR negativo</li> <li>• <i>Bacterial Meningitis Score</i> menor de 3 puntos.</li> </ul>	Cualitativa Dicotómica	Nominal	1= Positivo 0= Negativo

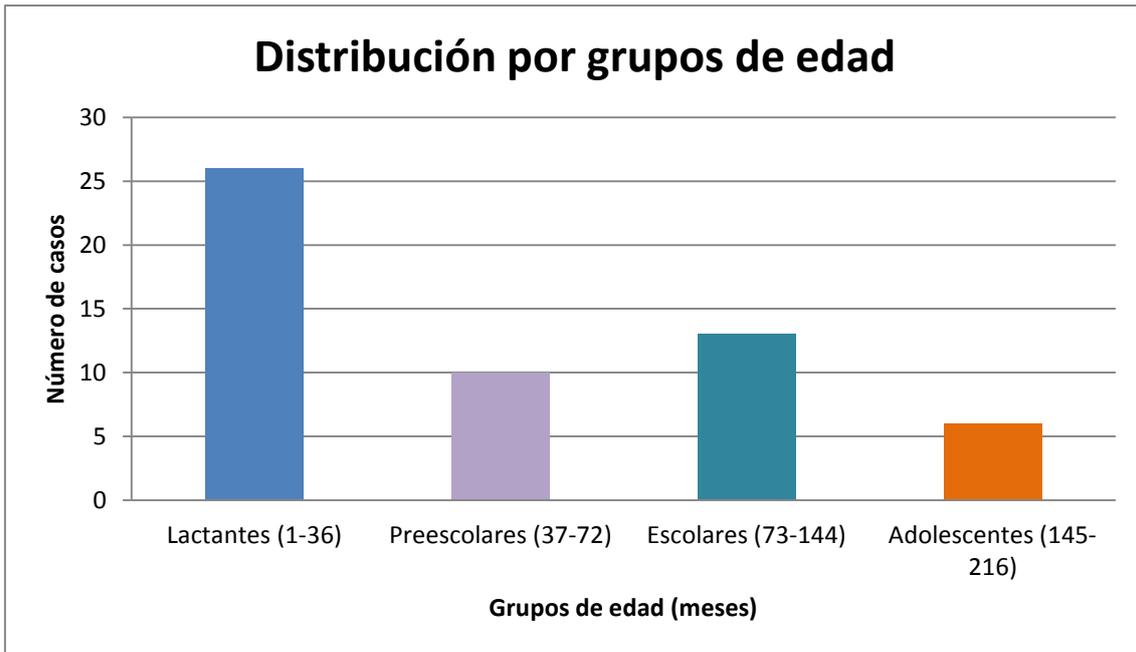
Lactato	Es un ácido hidroxicarboxílico que existe en el ser humano en dos formas de esteroisómero, D-lactato y L-lactato.	El lactato en LCR se produce por metabolismo bacteriano anaerobio o tejido cerebral isquémico. Los niveles de lactato en LCR no se afectan por la concentración de lactato sanguínea ya que se ha demostrado producción intrarraquídea del mismo.	Cuantitativa Continua	Razón	mmol/L
β2 microglobulina	Es una proteína de bajo peso molecular que constituye a la cadena corta del antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad clase I que se presenta en la superficie de todas las células nucleadas.	La concentración de la β2m en los fluidos corporales se relaciona con la tasa de renovación celular y altos niveles de este péptido reflejan incremento del recambio celular. Se ha visto que los altos niveles de β2m no se explican por disrupción o alteraciones de la barrera hematoencefálica lo que es altamente sugestivo de producción in situ.	Cuantitativa Continua	Razón	mg/L
Procalcitonina (PCT)	Es un péptido de 116 aminoácidos precursor de la calcitonina.	En caso de infección del sistema nervioso central la elevación de proteínas a nivel de LCR en caso de infección bacteriana resulta en la disfunción de las uniones endoteliales de las vénulas y otros vasos meníngeos, se considera que este mecanismo puede ser el causante de paso de la procalcitonina de la sangre al LCR con consecuente elevación a nivel intrarraquídeo	Cuantitativa Continua	Razón	ng/mL

### 13. RESULTADOS

**Estadística descriptiva:** Un total de 55 pacientes cumplieron los criterios de inclusión del estudio. En la gráfica 1 se resume la distribución por sexo de la muestra.

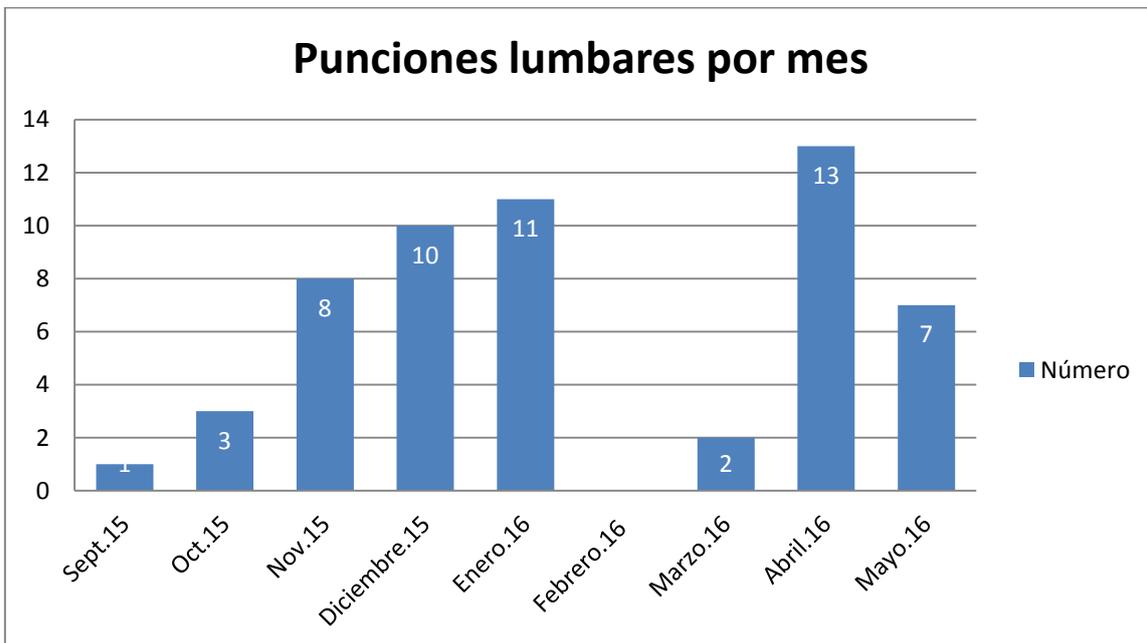
Gráfica 1





Gráfica 2 Grupos de edad

En la gráfica 2 se describe la distribución por grupos de edad de los 55 pacientes.



Gráfica 3 Distribución por mes de punciones lumbares

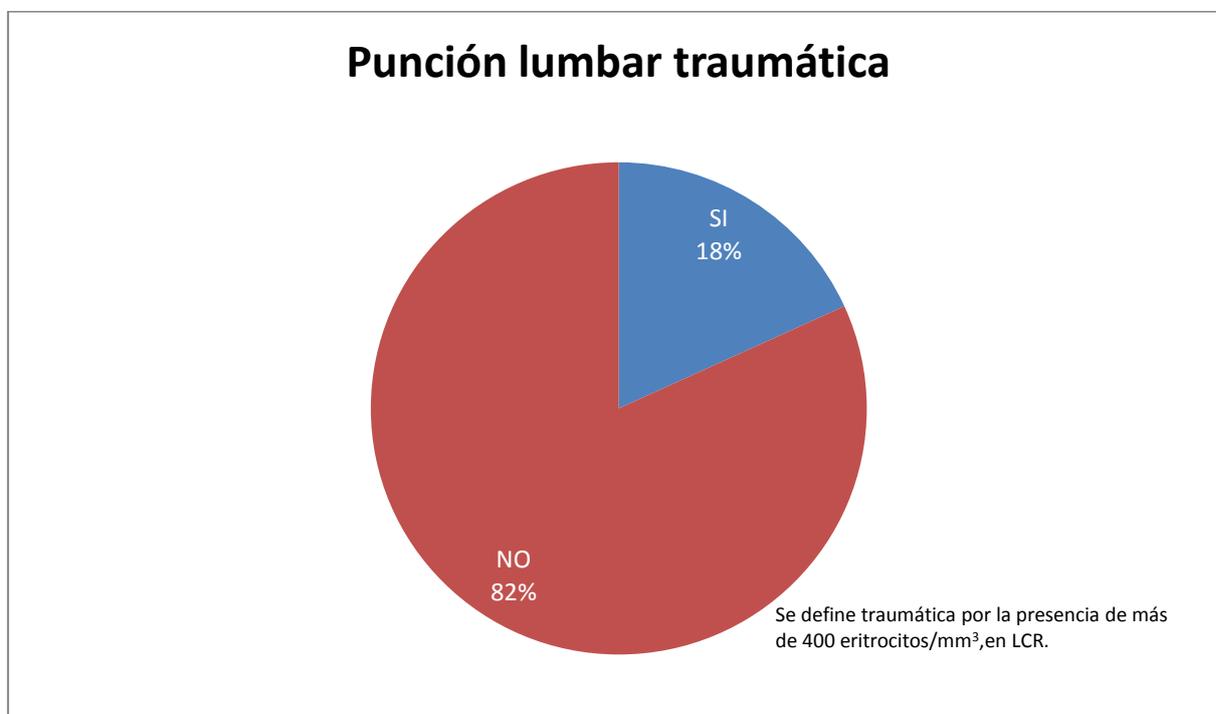
En la gráfica 3 se describe el número de punciones lumbares que se realizaron durante los 8 meses del estudio por mes.

En la tabla 1 se muestran los diagnósticos principales más frecuentes constatados en el expediente clínico a su ingreso al servicio de urgencias.

Tabla 1 Diagnósticos al ingreso a urgencias

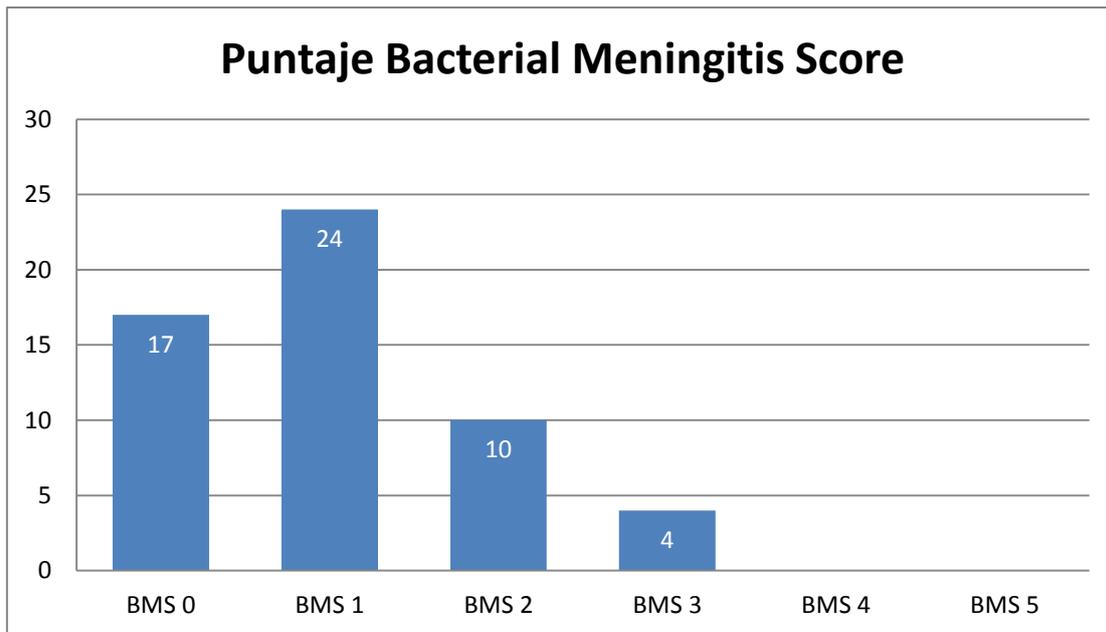
Diagnóstico de ingreso a urgencias	%	# De casos
<i>Neuroinfección/ Pb Neuroinfección</i>	28.8%	15
<i>Crisis convulsivas en estudio</i>	19.2%	10
<i>Encefalitis/Pb encefalitis</i>	15.3%	8
<i>Descontrol de crisis convulsivas/estatus epiléptico</i>	9.6%	5
<i>Sepsis adquirida en la comunidad sin foco</i>	7.6%	4
<i>Síndrome de Guillain Barre</i>	7.6%	4
<i>Lactante febril sin foco</i>	3.8%	2
<i>Síndrome cerebeloso en estudio</i>	3.8%	2
<i>Neuritis óptica</i>	3.8%	2
<i>Otros</i>	5.4%	3

De las 55 punciones lumbares incluidas, se muestra en la gráfica 4 la proporción de punciones lumbares traumáticas.



Gráfica 4 Frecuencia de punciones lumbares traumáticas

La gráfica 5 muestra los puntajes del *Bacterial Meningitis Score* de los 55 pacientes.



Gráfica 5 Frecuencia de puntajes del BMS (*Bacterial Meningitis Score*)

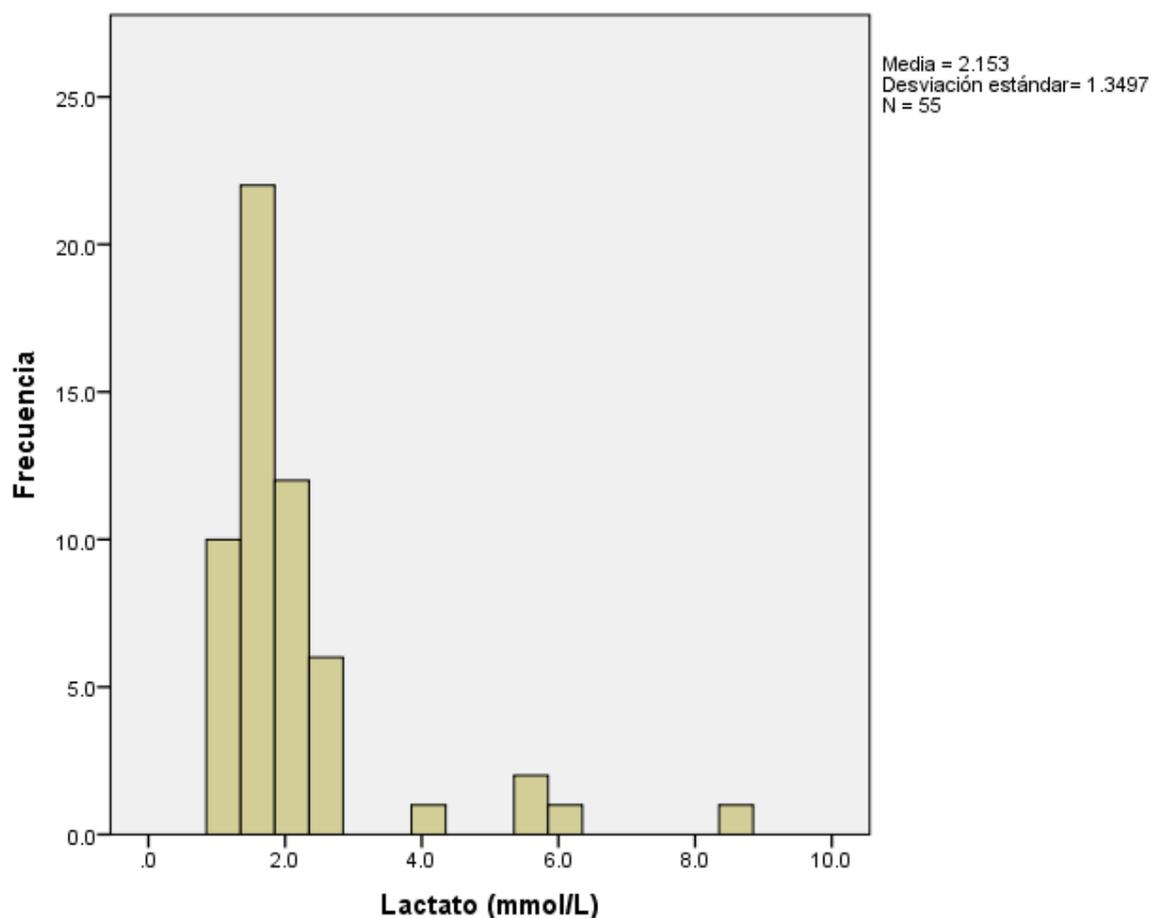
En la tabla 2 se resume en estadística descriptiva las características biológicas y demográficas de los 55 pacientes.

Tabla 2 Estadísticos descriptivos

		Estadísticos descriptivos					
		Edad (meses)	Presión de apertura (cmH <sub>2</sub> O)	Proteínas (mg/dl)	Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	Eritrocitos (mm <sup>3</sup> )	Lactato (mmol/L)
<b>N</b>	Válido	55	12	55	55	55	55
	Perdidos	0	43	0	0	0	0
<b>Media</b>		59,40	18,958	64,71	28,89	9573,75	2,153
<b>Mediana</b>		39,00	10,000	31,00	0,00	10,00	1,800
<b>Moda</b>		9	8,0	21 <sup>a</sup>	0	0	1,6
<b>Desviación estándar</b>		57,737	24,2173	99,751	110,051	52814,167	1,3497
<b>Varianza</b>		3333,615	586,475	9950,358	12111,247	2789336205,378	1,822
<b>Asimetría</b>		0,985	2,725	3,736	4,606	6,596	3,011
<b>Error estándar de asimetría</b>		0,322	0,637	0,322	0,322	0,322	0,322
<b>Curtosis</b>		-0,065	7,776	14,517	22,468	45,434	9,826
<b>Error estándar de curtosis</b>		0,634	1,232	0,634	0,634	0,634	0,634
<b>Mínimo</b>		2	4,0	13	0	0	1,1
<b>Máximo</b>		216	90,0	520	660	376640	8,4
<b>Percentiles</b>	25	9,00	7,250	22,00	0,00	0,00	1,500
	50	39,00	10,000	31,00	0,00	10,00	1,800
	75	95,00	17,500	61,00	2,00	135,00	2,300

De los 55 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se procesó para el 100% de los casos lactato en LCR. A continuación se muestra el histograma para los valores de lactato en LCR de los 55 pacientes.

Histograma 1 Valores de lactato en LCR

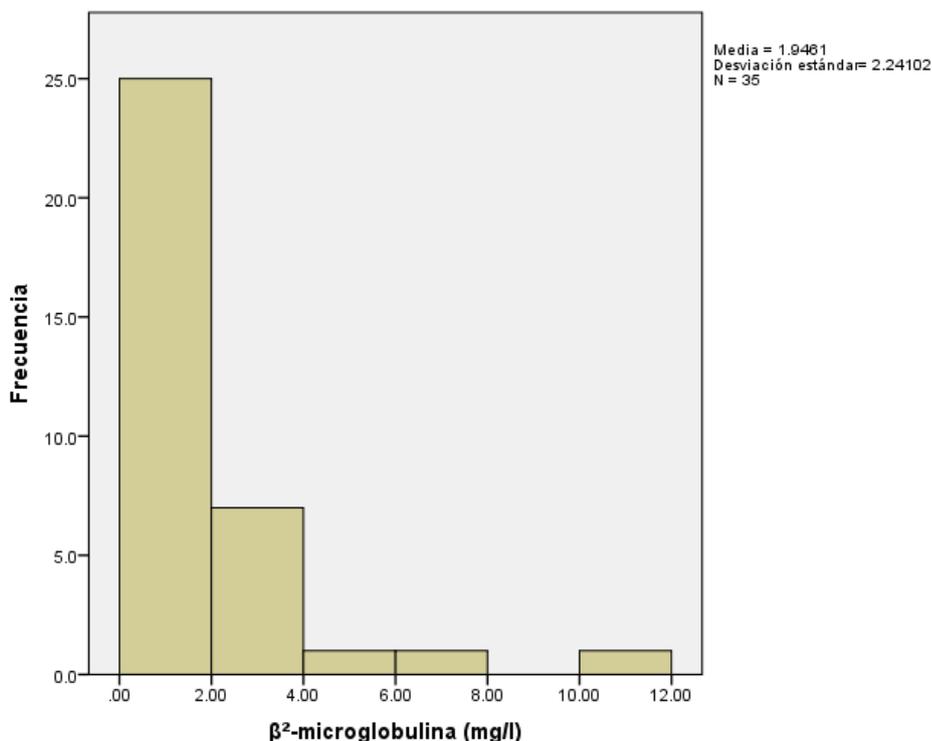


En la tabla 3 se muestran los estadísticos de posición de los valores de lactato.

Tabla 3 Estadísticos de posición para el lactato

Estadísticos de posición para Lactato				
	Percentil 05	Percentil 25	Percentil 75	Percentil 95
Lactato (mmol/L)	1,2	1,5	2,3	5,7

De los 55 pacientes incluidos en el estudio, se obtuvo de 35 casos muestra de LCR suficiente y congelada adecuadamente para la medición de  $\beta$ 2-microglobulina; correspondiendo al 63,6% de los casos. A continuación se muestra el histograma para los valores de  $\beta$ 2-microglobulina en LCR de los 35 pacientes.



Histograma 2 Valores de  $\beta$ 2 microglobulina en LCR

Un total de 4 pacientes cumplieron el criterio de meningitis bacteriana, 2 por presentar cultivo de LCR positivo y BMS de 3, un paciente por presentar prueba biológica en LCR positiva además de BMS de 3 y un paciente por presentar BMS de 3 puntos sin aislamiento de agente causal. En la tabla 4 se muestra el agente causal aislado en cada caso y los niveles de biomarcadores obtenidos en cada caso.

Tabla 4 Características de casos de meningitis bacteriana

Agente causal aislado	Prueba diagnóstica	Lactato	Procalcitonina	$\beta$ 2Microglobulina
<b><i>Listeria monocytogenes</i></b>	Cultivo de PL+ BMS de 3	6.1 mmol/L	0.15 ng/mL	2.51 mg/l
<b><i>Staphylococcus haemolyticus</i></b>	Cultivo de PL + BMS de 3	5.6 mmol/L	<0.05 ng/mL	4.68 mg/l
<b><i>Borrelia burgdorferi</i></b>	Western Blott en LCR +BMS de 3	8.4 mmol/L	NR	NR
<b>Sin aislamiento</b>	BMS de 3= proteínas en LCR de 266 mg/dl, presencia de crisis convulsivas, >10,000 PMN/mm <sup>3</sup> en sangre periférica.	5.7 mmol/L	0.53 ng/mL	3.56 mg/l

De los 55 casos ninguno cumplió con los criterios de meningitis aséptica por lo que no se logró analizar la diferencia en los niveles de los 3 biomarcadores en este grupo sugerido de pacientes.

Se tomó como estándar de referencia el BMS mayor de 3 como positivo para meningitis bacteriana, en las siguientes tablas (5-13) se muestra su relación con el resto de las variables cualitativas.

Tabla 5 Resultados de punción lumbar traumática de acuerdo al BMS

Comparación de PL Traumáticas contra el estándar de referencia				
		Estandar de Referencia		Total
		Menor a 3 puntos	Tres puntos	
<b>Traumática</b>	NO	78,2% (43)	3,6%(2)	81,8% (45)
	SI	14,5%(8)	3,6%(2)	18,2%(10)
<b>Total</b>		92,7%(51)	7,3(4)	100%(55)

Tabla 6 Resultados de coagulación de acuerdo al BMS

Comparación de coagulación contra el estándar de referencia				
		Estandar de Referencia		Total
		Menor a 3 puntos	Tres puntos	
<b>Coagulación</b>	Negativo	92,7%(51)	7,3%(4)	100,0%(55)
<b>Total</b>		92,7%(51)	7,3%(4)	100,0%(55)

Tabla 7 Resultados de color de acuerdo al BMS

Comparación de color contra estándar de referencia				
		Estandar de Referencia		Total
		Menor a 3 puntos	Tres puntos	
<b>Color</b>	Incoloro	80,0%(44)	3,6%(2)	83,6%(46)
	Ligeramente blanquecino	0,0%(0)	1,8%(1)	1,8%(1)
	Ligeramente xantocrómico	7,3%(4)	0,0%(0)	7,3%(4)
	Xantocrómico	3,6%(2)	1,8%(1)	5,5%(3)
	Hemático	1,8%(1)	0,0%(0)	1,8%(1)
<b>Total</b>		92,7%(51)	7,3%(4)	100,0%(55)

De los 55 pacientes incluidos, 2 presentaron signos meníngeos y ninguno cumplió criterios de meningitis bacteriana; esta variable puede ser resultado de que la mayoría de los pacientes incluidos en este estudio fueron lactantes.

Tabla 8 Presencia de signos meníngeos de acuerdo al BMS

Comparación de signos meníngeos contra estándar de referencia				
		Estandar de Referencia		Total
		Menor a 3 puntos	Tres puntos	
<b>Signos meníngeos</b>	NO	89,1%(49)	7,3%(4)	96,4%(53)
	SI	3,6%(2)	0,0%(0)	3,6%(2)
<b>Total</b>		92,7%(51)	7,3%(4)	100,0%(55)

Tabla 9 Resultados de apariencia de acuerdo al BMS

Comparación de apariencia contra estándar de referencia				
		Estandar de Referencia		Total
		Menor a 3 puntos	Tres puntos	
<b>Apariencia</b>	Cristalino	12,7%(7)	0,0%(0)	12,7%(7)
	Transparente	67,3%(37)	1,8%(1)	69,1%(38)
	Ligeramente turbio	5,5%(3)	3,6%(2)	9,1%(5)
	Turbio	1,8%(1)	0,0%(0)	1,8%(1)
	Ligeramente hemática	3,6%(2)	0,0%(0)	3,6%(2)
	Hemática	1,8%(1)	1,8%(1)	3,6%(2)
	<b>Total</b>		92,7%(51)	7,3%(4)

Tabla 10 Resultados de tinción de Gram en LCR de acuerdo al BMS

Comparación de tinción de Gram contra estándar de referencia				
		Estandar de Referencia		Total
		Menor a 3 puntos	Tres puntos	
<b>Gram</b>	No se observan bacterias	91,8%(45)	4,1%(2)	95,9%(47)
	Cocos gram positivos	0,0%(0)	2,0%(1)	2,0%(1)
	Bacilos gram negativos	0,0%(0)	2,0%(1)	2,0%(1)
	<b>Total</b>	91,8%(45)	8,2%(4)	100,0%(49)

De los 55 pacientes incluidos en el estudio se presentaron 2 defunciones, una de ellas correspondiente a un caso de meningitis bacteriana.

Tabla 11 Resultados de defunción de acuerdo al BMS

		Estandar de Referencia		Total
		Menor a 3 puntos	Tres puntos	
<b>Defunción</b>	Vivo	90,9%(50)	5,5%(3)	96,4%(53)
	Fallecido	1,8%(1)	1,8%(1)	3,6%(2)
<b>Total</b>		92,7%(51)	7,3%(4)	100,0%(55)

De los 55 pacientes incluidos en el estudio 25 recibieron tratamiento antibiótico previo a la realización de la punción lumbar correspondiendo al 45% de los casos. Así mismo 19 pacientes fueron clasificados en su diagnóstico de ingreso como neuroinfección, meningitis o encefalitis. De estos 19, 13 pacientes recibieron tratamiento antibiótico previo a la punción lumbar correspondiendo al 68% de los casos.

En la tabla 12 se muestran los diferentes esquemas antibióticos recibidos y se cruzan los datos con el BMS.

Tabla 12 Resultados de antibiótico recibido de acuerdo al BMS

		Estandar de Referencia		Total
		Menor a 3 puntos	Tres puntos	
<b>Antibiótico recibido</b>	Amoxicilina	1,8%(1)	0,0%(0)	1,8%(1)
	Amoxicilina/sulbactam	1,8%(1)	0,0%(0)	1,8%(1)
	Ampicilina	1,8%(1)	0,0%(0)	1,8%(1)
	Cefepima	1,8%(1)	0,0%(0)	1,8%(1)
	Cefepima, vancomicina, ampicilina	1,8%(1)	0,0%(0)	1,8%(1)
	Cefotaxima, amikacina	1,8%(1)	0,0%(0)	1,8%(1)
	Cefotaxima, ceftriaxona y vancomicina	0,0%(0)	1,8%(1)	1,8%(1)
	Cefotaxima, vancomicina	14,5%(8)	1,8%(1)	16,4%(9)
	Ceftazidima, vancomicina	1,8%(1)	0,0%(0)	1,8%(1)
	Ceftriaxona	0,0%(0)	1,8%(1)	1,8%(1)
	Ceftriaxona, Amikacina	1,8%(1)	1,8%(1)	3,6%(2)
	Ceftriaxona, Amoxicilina/sulbactam,	1,8%(1)	0,0%(0)	1,8%(1)

Cefotaxima			
Cefuroxima, cefotaxima, vancomicina	1,8%(1)	0,0%(0)	1,8%(1)
Meropenem, vancomicina, anfotericina y ciprofloxacino	1,8%(1)	0,0%(0)	1,8%(1)
No recibieron antibiótico	58,2%(32)	0,0%(0)	58,2%(32)
<b>Total</b>	<b>92,7%(51)</b>	<b>7,3%(4)</b>	<b>100,0%(55)</b>

Por otro lado se documentó las dosis de antibiótico recibidas, 11 pacientes recibieron antibiótico a dosis meníngea previo a la punción lumbar, en la tabla 13 se cruzan los datos con los que se consideraron cumplieron criterios de meningitis bacteriana por el estándar de referencia del BMS mayor o igual a 3.

Tabla 13

Comparación de antibiótico dosis meníngea contra estándar de referencia				
		Estandar de Referencia		Total
		Menor a 3 puntos	Tres puntos	
Dosismeningea	NO	72,7%(40)	3,6%(2)	76,4%(42)
	SI	20,0%(11)	3,6%(2)	23,6%(13)
Total		92,7%(51)	7,3%(4)	100,0%(55)

### Resultados estadística analítica.

Se utilizó regresión logística binaria con el método de máxima verosimilitud para la predicción de Meningitis (*Bacterial Meningitis Score* >3+Aislamiento de germen).

Resumen de casos			
Casos sin ponderar <sup>a</sup>		N	Porcent aje
Casos seleccionados	Incluido en el análisis	55	100.0
	Casos perdidos	0	.0
	Total	55	100.0
Casos no seleccionados		0	.0
Total		55	100.0

a. Si la ponderación está en vigor, consulte la tabla de clasificación para el número total de casos.

Las variables independientes se codificaron de la forma siguiente respetando cuartiles de distribución.

Codificaciones de variables categóricas					
		Frecuencia	Codificación de parámetro		
			(1)	(2)	(3)
β2mcg categorías	Menor de 0.8940	9	.000	.000	.000
	0.8940 - 1.2600	9	1.000	.000	.000
	1.2601 - 2.7200	9	.000	1.000	.000
	Mayor de 2.73	28	.000	.000	1.000
Lactato categorías	Menor de 1.5	27	.000	.000	
	1.9 -2.3	17	1.000	.000	
	Mayor de 2.4	11	.000	1.000	

El modelo nulo se terminó con una total de 5 iteraciones. Donde el logaritmo de la verosimilitud -2 inicial es 28.670.

La ecuación del modelo nulo es la siguiente:

Variables en la ecuación							
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0	Constante	-2.546	.519	24.034	1	.000	.078

Para el bloque uno las iteraciones se terminaron en la número 20.

Por lo que la estimación de la regresión logística para la probabilidad de tener Meningitis dependiendo de niveles de lactato y β2 microglobulina es la siguiente:

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 <sup>a</sup>	Lactato categorías			.391	2	.822	
	Lactato categorías(1)	23.6 28	84642.11 3	.000	1	1.00 0	18266893800.0 00
	Lactato categorías(2)	24.3 59	84642.11 3	.000	1	1.00 0	37941688870.0 00
	β2mcg categorías			.373	3	.946	
	β2mcg categorías(1)	.752 75	192392.4 75	.000	1	1.00 0	2.120
	β2mcg categorías(2)	23.8 93	138015.2 82	.000	1	1.00 0	23790939510.0 00
	β2mcg categorías(3)	23.0 09	138015.2 82	.000	1	1.00 0	9835330311.00 0
	Constante	- 48.7 23	161902.2 50	.000	1	1.00 0	.000

Con lo que podemos construir la ecuación de predicción de probabilidad:

$$P(\text{Meningitis}) = \frac{1}{1 + e^{-(-\alpha + \sum \beta_i \chi_i)}} = \frac{1}{1 + e^{-(-48.723 + (23.628 \text{LacCat1}) + (24.359 \text{LactCat2}) + (0.752 \text{B2GCat1}) + (23.893 \text{B2GCat2}) + (23.009 \text{B2GCat3}))}}$$

Por ejemplo para un paciente con niveles de lactato de 4 y microglobulina de 0. La probabilidad de

$$= \frac{1}{1 + e^{-(-48.723 + (23.628 * 0) + (24.359 * 1) + (0.752 * 1) + (23.893 * 0) + (23.009 * 0))}}$$

=5.5666E-11 veces

Vemos la gráfica de dispersión de las probabilidades pronosticadas y su comportamiento no lineal.

El estadístico R cuadrado de Cox y Snell, indica que ambas variables aportan el 13% del valor predictivo del modelo.

Resumen del modelo			
Paso	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	20.962 <sup>a</sup>	.131	.322
a. La estimación ha terminado en el número de iteración 25 porque se ha alcanzado el máximo de iteraciones. La solución final no se puede encontrar.			

La bondad de ajuste con la prueba de Hosmer-Lemeshow, es no significativa, por lo son parecidos los observados a los esperados.

Tabla de contingencia para la prueba de Hosmer y Lemeshow						
		Estandar de Referencia = Menor a 3 puntos		Estandar de Referencia = Tres puntos		Total
		Observado	Esperado	Observado	Esperado	
Pasa	1	7	7.000	0	.000	7
	2	8	8.000	0	.000	8
	3	6	6.000	0	.000	6
	4	6	6.000	0	.000	6
	5	3	3.000	0	.000	3
	6	15	14.231	1	1.769	16
	7	4	4.769	2	1.231	6
	8	2	2.000	1	1.000	3

Prueba de Hosmer y Lemeshow			
Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	.980	6	.986

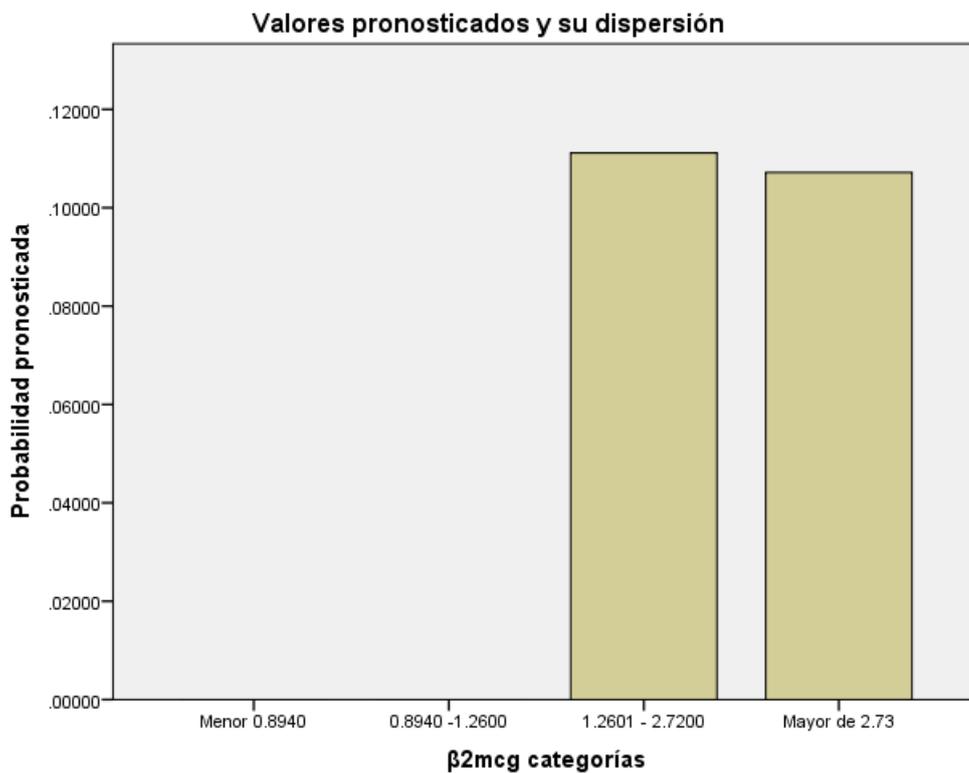
Este modelo clasifica correctamente al 92.7% de los casos.

La sensibilidad calculada del modelo es nula, mientras que su especificidad es del 100%.

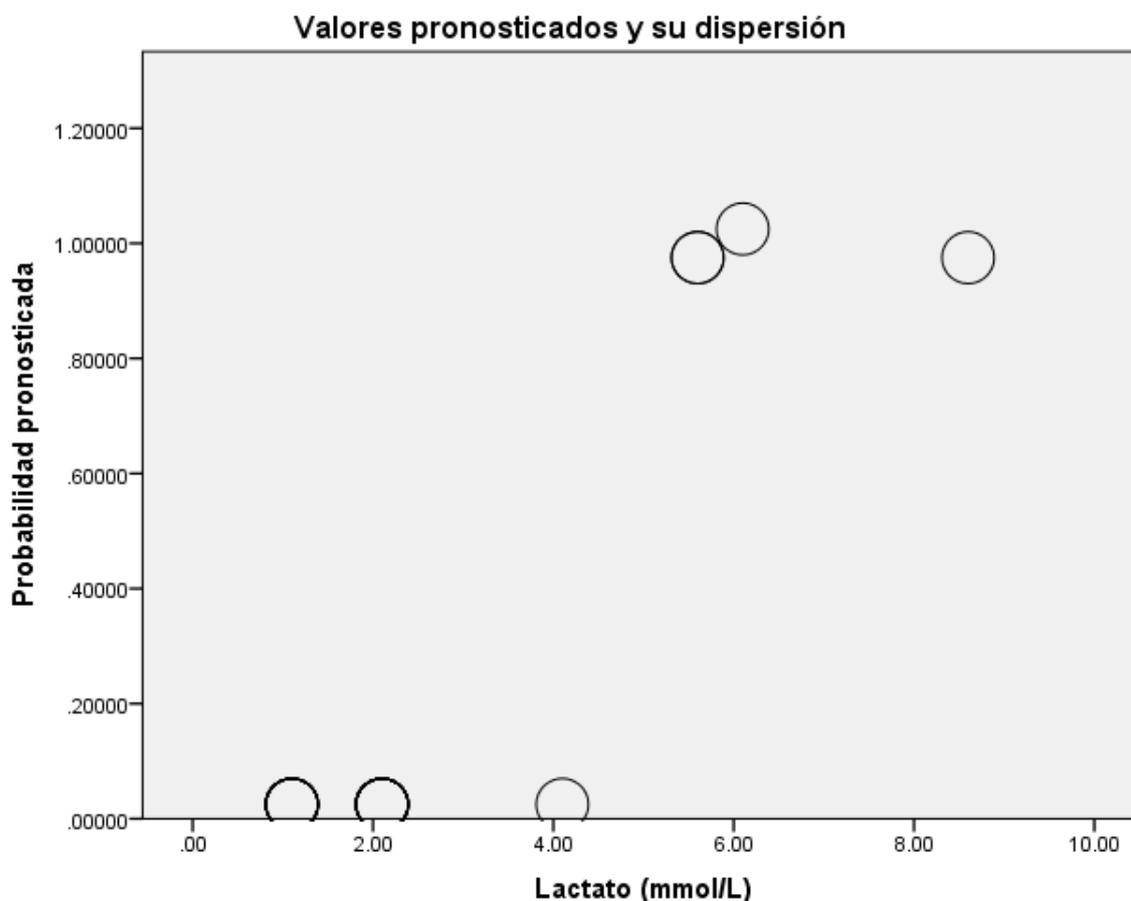
Tabla de clasificación <sup>a</sup>					
	Observado		Pronosticado		
			Estandar de Referencia		Porcentaje correcto
			Menor a 3 puntos	Tres puntos	
Paso 1	Estandar de Referencia	Menor a 3 puntos	51	0	100.0
		Tres puntos	4	0	.0
Porcentaje global					92.7

a. El valor de corte es .500

Gráficos de dispersión de los valores pronosticados por el modelo.



Gráfica 6 Gráfica de dispersión de los valores pronosticados de lactato



Gráfica 7 Gráfica de dispersión de los valores pronosticados de  $\beta 2$  microglobulina

## 14. DISCUSIÓN

El diagnóstico de meningitis bacteriana habitualmente recae sobre el aislamiento bacteriano en LCR, sin embargo hasta el 70% de los casos con sospecha clínica resultan con cultivos negativos. Se utilizó como estándar de referencia diagnóstica para meningitis bacteriana al *BMS*.

De los 55 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión; 4 cumplieron criterios de meningitis bacteriana, sin embargo ninguno cumplió criterios de meningitis aséptica. Esto resultó inesperado ya que lo reportado por la literatura internacional es que actualmente es más frecuente la meningitis aséptica que la bacteriana.

Al no tener pacientes categorizados como meningitis aséptica no se logró distinguir la diferencia en los niveles de lactato, procalcitonina y  $\beta 2$  microglobulina en LCR. Por lo

tanto no se logró evaluar un biomarcador que fuera de utilidad para distinguir entre meningitis bacteriana y meningitis aséptica.

Ningún paciente de los 55 incluidos en el estudio se consideró con meningitis viral ya que no existió aislamiento de agente viral, por lo tanto no se logró determinar la utilidad de la medición de  $\beta 2$  microglobulina en LCR.

Se establecieron por lo tanto dos grupos: el grupo de meningitis bacteriana y el de no meningitis. Se realizó un modelo para predecir meningitis bacteriana y se excluyó el modelo original de meningitis aséptica.

Los resultados obtenidos de procalcitonina en LCR no fueron de significancia estadística y no se logró incluir este biomarcador dentro de la estadística analítica.

Se utilizó regresión logística binaria con el método de máxima verosimilitud para la predicción de meningitis bacteriana (*Bacterial Meningitis Score* >3+ Aislamiento de germen) dependiendo de niveles de lactato y  $\beta 2$  microglobulina Este modelo clasifica correctamente al 92.7% de los casos. La sensibilidad calculada del modelo es nula, mientras que su especificidad es del 100%.

Por otro lado resultó llamativo el hecho que los diagnósticos de neuroinfección, encefalitis y meningitis fueron los más frecuentes dentro de los pacientes incluidos en este estudio y la gran mayoría requirieron internamiento y recibieron tratamiento antibiótico intravenoso; al analizar la información encontrada en el expediente clínico no cumplieron criterios de neuroinfección por lo que será importante analizar los criterios clínicos y paraclínicos que se están utilizando en la sala de urgencias para realizar punciones lumbares.

De igual forma resultará de importancia analizar la utilidad del lactato para excluir el diagnóstico de meningitis ya que podría resultar de utilidad para considerar el egreso domiciliario temprano y suspender el tratamiento antibiótico.

## 15. CONCLUSIÓN

Los resultados apoyaron el uso de lactato en LCR como biomarcador para meningitis bacteriana, con un modelo que predice con una especificidad del 100% en valores de lactato en LCR mayores a 5 mmol/L. Estudios previos han mostrado que niveles de lactato en LCR con valor > 3.2 mmol/L ayuda a identificar la presencia de meningitis bacteriana con un sensibilidad de 89-100% y especificidad del 96-100%.

Nuestros resultados muestran que el lactato en LCR tiene una buena especificidad diagnóstica en diferenciar meningitis bacteriana de otras patologías de SNC sin embargo contamos solo con 4 casos que entraron al modelo de análisis estadístico por lo que se requiere una mayor muestra para tener una mayor significancia estadística.

## 16. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Dentro de las limitaciones del estudio se encontraron que una proporción de pacientes a los que se realizó punción lumbar con fines diagnósticos no se les realizó abordaje completo, es decir algunos no se les realizó tinción de gram ni estudios complementarios, por lo que resultaba incierto si cumplían o no los criterios del *Bacterial Meningitis Score*.

En la mayoría de los casos en que los se sospechaba de neuroinfección de origen viral no se enviaron estudios de biología molecular como reacción de cadena de polimerasa por lo que el diagnóstico de meningitis viral se integró únicamente con la presencia de cultivo de LCR, pleocitosis y datos clínicos compatibles.

El volumen de la muestra fue problemática en ocasiones, considerando que ninguna punción lumbar se realizó con fines del estudio se tomaba 1 ml adicional de los tradicionalmente tomados para el estudio citológico, citoquímico, cultivo y pruebas especiales. Sin embargo en algunos casos la muestra resultó insuficiente para procesar las tres pruebas y se tuvieron que excluir algunas muestras.

Por otro lado resultó muy variable el tiempo que transcurrió entre la toma de la muestra y la hora de congelación, además dicha variable no se documentó. Aún resta por definir si el tiempo que pasa la muestra de LCR a temperatura ambiente afecta el resultado final.

Una variable que limita al estudio es el uso previo de antibióticos, en muchos casos los familiares de los pacientes no recordaban el antibiótico utilizado, la dosis utilizada y la fecha de la última dosis. Considerando que en estudios previos se ha descrito la limitación de la medición de lactato en LCR con el previo uso de antibióticos disminuyendo la sensibilidad hasta aproximadamente el 49%<sup>6</sup>.

En cuanto a las limitaciones de la  $\beta 2$  microglobulina se encontraron resultados similares a los descritos en publicaciones previas que enfatizaban que en casos de meningitis bacteriana también se observa elevación de  $\beta 2$  microglobulina, por lo que su uso como marcador único de infección viral es limitado<sup>10</sup>.

Parece ser de validez al encontrar lactato en LCR negativo y cultivo de LCR negativo. Por otro lado se observó que los pacientes con niveles de  $\beta 2$  microglobulina más elevados se trataban de pacientes oncológicos con aparente infiltración a SNC, este hallazgo ha sido reportado en publicaciones previas.

La procalcitonina presenta limitaciones sobre todo en cuanto a los métodos de laboratorio empleados para su medición, en la literatura se han reportado resultados negativos en LCR reportados como mg/dl y su valor de corte es menor y se requiere su descripción en ng/ml. Por lo que se requiere la medición de la procalcitonina en ng/dl para determinar valores de corte en LCR. La mayoría de los casos fueron reportados con valores de  $<0.10$  ng/ml por lo que los límites de detección analíticos para la medición de procalcitonina resultan en una limitación en el análisis estadístico.

Otra limitación del estudio fue el número de individuos que cumplieron criterios meningitis bacteriana y el hecho de que se creó un modelo de predicción estadístico en base a 4 casos positivos es una importante limitante y no se pueden hacer más inferencias con respecto a los niveles de lactato.

## 17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	2014		2015			2016	
	Jun-Jul	Ag-Dic	Dic	Ene-Jun	Octubre	Feb-May	Jun-Jul
Revisión bibliográfica	■						
Elaboración del marco teórico	■	■					
Elaboración de protocolo de investigación			■				
Recolección de muestras						■	
Análisis de información						■	
Resultados							■
Discusión y conclusiones							■
Entrega de borrador							■
Correcciones							■
Entrega final							■

## 18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sik Kim Kwang. Acute bacterial meningitis in infants and children. **Lancet Infect Dis** 2010;10:32-43
2. Tilman, O Klein; et-al. New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). **Brain Research Bulletin.** 2003; 61: 287-297
3. Oostenbrink R, et-al. Signs of meningeal irritation at the emergency department: how often bacterial meningitis? **Pediatr Emerg Care.** 2001; 17: 161-64
4. Curtis S, Stobart K, Vandermeer B, Simel DL, Klassen T. Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. **Pediatrics** 2010; 126: 952–60.
5. Cordone, Gabriella; et-al. Meningitis in children: Diagnosis and Treatment for the emergency clinician. Vol.4 No. 2
6. Matthijs, C Brower; et-al Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. **Lancet** 2012; 380: 1684-92.
7. Dubois, Francois. Sensitivity of bacterial meningitis score in 889 children with bacterial meningitis. **J Pediatr.** 2008; 152: 378-382.
8. Chen, Zengqianf. The clinical diagnostic significance of cerebrospinal fluid D-lactate for bacterial meningitis. **Clinical Chimica Acta.** 2012; 413: 1512-1515
9. Sakushima, Ken. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: A meta-analysis. **Journal of Infection.** 2011;62: 255-262.
10. Takahashi,Satori;et-al. Beta 2 microglobulin and ferritin in cerebrospinal fluid for evaluation of patients with meningitis of different etiologies. **Brain & Development.** 1999: 192-199.
11. Alarcon, Ana; et-al. Beta 2 microglobulin concentrations in cerebrospinal fluid correlate with neuroimaging findings in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. **Eur J Pediatr** 2006; 165: 636-645.
12. Jimenez,Julian et-al. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en las meningitis agudas en urgencias. **Neurología.** 2013; 28: 189-190.
13. Dubois, Francois. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. **J Pediatr.** 2006; 144: 72-76.
14. Jereb, M. Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis. **Infection.** 2001; 29: 209-212.

15. Franco-Paredes Carlos, et-al. Epidemiology and outcomes of bacterial meningitis in Mexican children: 10-year experience (1993-2003). **International Journal of Infectious Diseases**.2008; 12: 380-386.
16. Bland RD, Lister RC, Ries JP. Cerebrospinal fluid lactatic acid level and pH in meningitis. Aids in differential diagnosis. **Am J Dis Child**. 1977;3: 379-84.
17. Juarez Aragon G, et-al. Assessment of five laboratory tests for differential diagnosis in bacterial and viral meningoencephalitides. **Arch Invest Med Mex**. 1979; 10: 111-119.
18. Larregina, Andrea. Et-al. Intervalos de referencia para la  $\beta_2$  microglobulina sérica empleando dos enzimoenmunoensayos. **Acta Bioqum Clin Latinoam**. 2009; 43 (1): 27-30.
19. Van Rossum, et-al. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. **Lancet Infect Dis**. 2004;4: 620-30.
20. Christ-Crain, Mirjam, Müller, Beat. Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope, more or less?. **Swiss Med Wkly**. 2005; 135: 451-460.
21. Coria Lorenzo, José de Jesus, et-al. Meningitis bacteriana: Comportamiento microbiológico en los últimos 21 años en un hospital pediátrico de tercer nivel. **Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría**. 2012; 99:101-108.
22. Nigrovic, Lise, Kuppermann, Nathan, Malley, Richard. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-haemophilis influenza era. **Pediatrics**. 2002; 110: 712-719.
23. Dubos, F; Moulin, F; Gendrel,D; Chalumeau,M. Comment distinguer les meningitis virales et bactériennes de l'enfant aux urgencies?. **Archives de Pédiatrie**. 2008;15: p724-p725.
24. Thomas,L.  $\beta_2$ -Mikroglobulin. **Thomas, L.Clinical Laboratory Diagnostics**. Frankfurt/Main: TH Books Verlagsgesellschaft. 1998: 685-8.
25. Bethea M, Forman DT. Beta 2-microglobulin: its significance and clinical usefulness. **Ann Clin Lab Sc**. 1990;20:163-8.
26. Mátrai Z, Némerth J, Miklós K, et al. Serum  $\beta_2$ microglobulin measured by immunonephelometry: expression patterns and reference intervals in healthy adults. **Clin Chem Lab Med**. 2009; 47: 585-9.
27. Watson Mark, Scott Mitchell. Clinical utility of biochemical analysis of cerebrospinal fluid. **Clin. Chem Lab Med**. 1995; 41:343-360.

## **19. ANEXOS**

**HOJA DE REGISTRO DE PACIENTES**

**PROTOCOLO “Utilidad de la medición de lactato, procalcitonina y  $\beta 2$  microglobulina en LCR para diferenciar meningitis bacteriana de meningitis aséptica en pacientes pediátricos del servicio de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez”**

**Dra. Daniela Castillo /Dr. Víctor Olivar/ Dra. Irais Romero**

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_ Género: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Fecha de ingreso a urgencias: \_\_\_\_\_

Diagnóstico de ingreso a urgencias: \_\_\_\_\_

Fecha y hora de punción lumbar: \_\_\_\_\_

**BACTERIAL MENINGITIS SCORE**

- Tinción de Gram en LCR positiva
- Proteínas totales en LCR > 80 mg/dl
- Leucocitos en LCR >1000 cel/mm<sup>3</sup>
- Presencia de crisis convulsivas
- PMN en sangre > 10,000/mm<sup>3</sup>

- Presencia de signos meníngeos
- Punción lumbar traumática
- Recibió tratamiento antibiótico previo a la punción lumbar.

Dosis de antibiótico: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**CULTIVOS**

#Cultivo de LCR	Resultado 24 hr	Resultado 48 hr	Resultado 72 hr	Aislamiento

#Hemocultivo	Resultado 24 hr	Resultado 48 hr	Resultado 72 hr	Aislamiento

**Citológico/Citoquímico de líquido cefalorraquídeo**

Parámetro	Resultado
Presión de apertura	
Coagulación	
Color/Apariencia	
Proteínas	
Leucocitos	
Eritrocitos	
Gram	

**Lactato**

Fecha de procesamiento	Hora de procesamiento	Tiempo en refrigeración	Resultado

 **$\beta$ 2 microglobulina**

Fecha de procesamiento	Hora de procesamiento	Tiempo en congelación	Resultado

**Procalcitonina**

Fecha de procesamiento	Hora de procesamiento	Tiempo en refrigeración	Resultado

**RESULTADOS PRUEBAS MISCELÁNEAS**

Prueba	Fecha de resultado	Resultado