

Original

Determinación de lactato en líquido cefalorraquídeo en niños con meningitis. Estudio de 124 casos

C.M. NAVAS HEREDIA, I. SINOVAS GONZÁLEZ, F. BALLESTEROS TEJERINO, F.L. GALLARDO HERNÁNDEZ, L. GÓMEZ LÓPEZ, J.M. MURO TUDELILLA, E. JIMÉNEZ MENA

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario "Pío del Río Hortega". Valladolid.

RESUMEN

Objetivo: Establecer la utilidad de la determinación de lactato en líquido cefalorraquídeo (LCR) para el diagnóstico precoz de las meningitis bacterianas.

Métodos: Se estudiaron 154 muestras de LCR correspondientes a 124 niños con sospecha clínica de meningitis, cuyas edades oscilaron entre 1 mes y 9 años y 8 meses. Los pacientes se dividieron en 4 grupos: Controles (n=59), meningitis víricas (n=17), purulentas sin germen (n=29) y bacterianas (n=19). La determinación de lactato se realizó mediante método enzimático. Las cifras se expresaron en mmol/L.

Resultados: Las cifras de lactato en LCR fueron: Controles (1,39±0,24), víricas (1,5±0,4), purulentas sin germen (1,93±0,41), bacterianas (7,54±4,2). Existieron diferencias muy significativas ($p < 0,01$, 10^{-3}) entre meningitis víricas y bacterianas. No existió significación estadística entre víricas y purulentas sin germen. Se encontró correlación positiva entre la cifra de proteínas y lactato ($R^2 = 0,71$; $p < 0,01$).

Estableciendo el punto de corte en unas cifras superiores a 2,7 mmol/L para la diferenciación entre meningitis vírica y bacteriana se obtuvo una sensibilidad del 84%, especificidad del 100% y valor predictivo positivo del 100%.

Conclusiones: La determinación de lactato en LCR fue el dato analítico más fiable para el diagnóstico de meningitis bacteriana comparado con el resto de parámetros habituales (glucosa, proteínas, cloro, número de células). Proponemos por tanto la introducción del análisis de lactato de forma rutinaria en LCR en niños con sospecha de meningitis.

Palabras clave: Lactato, meningitis, líquido cefalorraquídeo, lactantes y niños.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the diagnostic use of cerebrospinal (CSF) lactate determination in the early detection of bacterial meningitis.

Methods: A study was performed to analyse 154 CSF samples from 124 children with criteria for meningitis (range of age 1 month-9 years 8 months). The patients were divided into 4 groups: control group (n=59), viral meningitis (n=17), aseptic meningitis (n=29) and bacterial meningitis (n=19). Cerebrospinal fluid lactate was determined using an enzymatic method. The CSF lactate levels were measured in mmol/L.

Results: The CSF lactate levels in the different patient groups were: controls (1,39±0,24), viral meningitis (1,5±0,41), aseptic meningitis (1,93±0,41) and bacterial meningitis (7,54±4,2). There were found statistically significant differences between the viral and bacterial meningitis groups ($p < 0,01$, 10^{-3}) and no statistically significant differences between the viral and aseptic meningitis groups. A positive correlation was identified between protein and lactate levels ($R^2 = 0,71$; $p < 0,01$).

The cut off for viral and bacterial meningitis differentiation was established by values $\geq 2,7$ mmol/L with a sensitivity of 84%, specificity of 100% and positive predictive value of 100%.

Correspondencia: Eladio Jiménez Mena. C/ Cardenal Torquemada s/n. 47010 Valladolid.
Recibido: Mayo 2000 - *Aceptado:* Junio 2000

Conclusions: The determination of lactate in CSF was the most accurate diagnostic test in bacterial meningitis in contrast to the rest of habitual methods like cell counts or glucose, protein and chloride determinations. We propose therefore the introduction of routine CSF lactate analyses in children with meningitis suspicion.

Key words: Lactate; Meningitis; Cerebrospinal fluid; Suckling babies; Children.

INTRODUCCIÓN

Ante la sospecha de una meningitis bacteriana, el diagnóstico precoz es de suma importancia de cara al tratamiento y la evolución. El diagnóstico se realiza en dos fases: una primera basada en el establecimiento de la etiología bacteriana del proceso infeccioso, y una segunda fase en la que se realiza la identificación del organismo causal⁽¹⁾. La mayor dificultad la encontramos en la primera etapa, sobre todo si se trata de una meningitis bacteriana parcialmente tratada⁽²⁻⁴⁾. En este supuesto es donde el diagnóstico diferencial entre meningitis víricas y bacterianas resulta más difícil. Necesitamos por tanto un test de diagnóstico rápido y seguro que nos permita hacer esta diferenciación antes de la llegada de los cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR), ya que el estudio de antígenos bacterianos no siempre es concluyente.

Distintos trabajos clínicos han demostrado la utilidad de esta determinación en el diagnóstico de las meningitis bacterianas^(2,5-8), a pesar de lo cual no suele estudiarse de forma sistemática en el LCR. Trabajos experimentales han confirmado la elevación de lactato en meningitis bacterianas⁽⁹⁻¹²⁾.

Nuestro objetivo fue introducir el análisis de lactato en LCR de forma rutinaria, junto con otros datos sistemáticos de dicho líquido que ya se venían realizando habitualmente en nuestro servicio (proteínas, glucosa, cloro y sedimento), para poder comparar sus valores en niños con meningitis de distinta etiología, y niños sin meningitis con sospecha fundada de la misma.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 154 muestras de LCR correspondientes a 124 niños que ingresaron de forma consecutiva en nuestro

servicio por sospecha de meningitis, con edades comprendidas entre 1 mes y 9 años y 8 meses. No se incluyeron en este estudio los niños con meningitis neonatal ni con meningitis tuberculosa que son motivo de otro trabajo.

Los pacientes se dividieron en 4 grupos:

Grupo I

Grupo control: compuesto por 59 niños a los cuales se realizó punción lumbar por sospecha de meningitis, con hallazgos analíticos y bacteriológicos normales. La edad media fue de 4 años y 2 meses, con rango entre 1 1/2 mes y 9 años y 8 meses.

Grupo II

Meningitis víricas: 17 pacientes con meningitis linfocitaria determinándose su etiología por datos clínicos y serológicos. Edad media de 5 años y rango de 2 meses a 9 años.

Grupo III

Meningitis purulentas sin hallazgo de germen: 29 pacientes con meningitis y hallazgo de polimorfonucleares en el sedimento de LCR, que habían sido sometidos a tratamiento antibiótico previo en la mayoría de los casos. Edad media 3 años y 11 meses y rango entre 4 meses y 9 años.

Grupo IV

Meningitis purulentas con hallazgo de germen: 19 pacientes con edad media de 3 años y rango de 1 mes a 8 años y 6 meses. La distribución etiológica fue la siguiente: meningitis meningocócica, 12 casos; sepsis meningocócica, 2 casos; *Haemophilus*, 4 casos; *E. coli*, 1 caso.

El protocolo seguido en este estudio consistía en obtener LCR mediante punción lumbar recogiendo la muestra en tres tubos estériles; se analizaba de forma sistemática la cifra de proteínas, glucosa, cloro, lactato y el sedimento, estudiando el número y tipo de células encontradas. Ante el hallazgo de un LCR patológico se realizaba determinación de antígenos bacterianos y cultivo bacteriano del mismo según las pautas habituales; se añadía estudio de virus cuando la sospecha era fundada.

Se realizó punción lumbar de control en 30 pacientes con el fin de determinar los niveles de lactato tras el tratamien-

TABLA I. MEDIA Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS DATOS OBTENIDOS EN EL LCR EN LOS GRUPOS ESTUDIADOS

	Nº de casos	Proteínas mg/dl X DS	Glucosa mg/dl X DS	Cloro mEq/L X DS	Lactato mmol/L X DS	Nº de células X DS
Grupo I Controles	59	19,9 ±11	58,1 ±12,9	114,5 ±14,1	1,39 ±0,24	1,59 ±2
Grupo II Meningitis víricas	17	36,5 ±15,3	59,6 ±11	1110 ±5,54	1,75 ±0,4	153 ±176
Grupo III Meningitis purulentas sin germen	29	41 ±25,4	57,5 ±10,4	116 ±5,26	1,93 ±0,41	230 ±227
Grupo IV Meningitis bacterianas con hallazgo de germen	19	256,9 ±205	43 ±25,4	114 ±3,71	7,54 ±4,2	3.867 ±4.415

to, tratándose fundamentalmente de casos de meningitis purulentas con o sin aislamiento de germen.

El estudio de lactato en LCR se realizó según técnica enzimática con un kit comercial que utiliza como reactivos lactato oxidasa y peroxidasa (Vitros LAC Slides, Products Vitros Chemistry). Sus niveles se expresaron en mmol/L.

Los estudios estadísticos se realizaron con el programa Excel de Microsoft, utilizando la t de Student para pequeñas muestras y la correlación lineal con cálculo de R y fórmula de la recta. Se consideró estadísticamente significativa una $P < 0,05$.

Asimismo, cuando los datos fueron estadísticamente significativos, se sometieron a pruebas de fiabilidad, determinándose la sensibilidad y especificidad de los mismos así como su valor predictivo positivo.

RESULTADOS

En la Tabla I se recoge la media y desviación estándar de las cifras de proteínas, glucosa, cloro, lactato y número de células en LCR de los cuatro grupos del estudio. Los niveles de lactato en niños sin meningitis fueron de $1,39 \pm 0,24$ mmol/L (rango entre 0,6 y 1,8 mmol/L), dato que contrasta de forma llamativa con la media y desviación estándar de las meningitis bacterianas ($7,54 \pm 4,2$ mmol/L). En las meningitis sin hallazgo de bacterias (víricas y purulentas

sin germen), la media fue significativamente inferior a las bacterianas ($p < 0,02 \cdot 10^{-3}$), no encontrándose significación estadística al comparar el grupo II (meningitis víricas) con el III (purulentas sin germen) (Tabla II).

Con relación a otros hallazgos del LCR (proteínas, glucosa, cloro y número de células), existió significación estadística al comparar las meningitis bacterianas con las víricas y purulentas sin germen, aunque el grado de significación fue inferior que el correspondiente al lactato (Tabla II). También se observó una cifra significativamente inferior de cloro en LCR en las meningitis víricas con relación a las meningitis purulentas sin germen ($p < 0,001$).

Se estudió la correlación lineal entre las cifras de lactato y niveles de proteínas, glucosa, cloro y número de células de las meningitis bacterianas, obteniéndose únicamente una correlación positiva entre las dos primeras ($R^2 = 0,71$; $y = 0,0165X + 2,81$; $P < 0,01$) (Fig. 1).

En la tabla IV se recoge la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de las determinaciones de proteínas, glucosa, cloro, número de células y lactato, para el diagnóstico diferencial de meningitis bacterianas y víricas. Los puntos de corte para hallar estos resultados se obtuvieron del análisis del índice de Youden correlativo a las cifras de los pacientes de los distintos grupos. Con relación al lactato se estableció como punto de corte una cifra superior a 2,7 mmol/L, obteniendo así una sensibilidad del 84% y una especificidad del 100 %, con un valor predictivo positivo del 100%. Ningún caso de los grupos I (control) y II (meningi-

TABLA II. VALOR P Y SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA OBTENIDA EN EL TEST DE LA t DE STUDENT COMPARANDO LOS DISTINTOS GRUPOS ETIOLÓGICOS ESTUDIADOS

	Proteínas	Glucosa	Cloro	Nº de células	Lactato
Grupo IV Meningitis bacterianas	0,0002	0,02	NS	0,006	0,02. 10 ⁻³
Grupo II Meningitis víricas					
Grupo IV Meningitis bacterianas	0,0003	0,002	0,03	0,007	0,02. 10 ⁻³
Grupo III Meningitis purulentas sin germen					
Grupo II Meningitis víricas	NS	NS	0,001	NS	NS
Grupo III Meningitis purulentas sin germen					

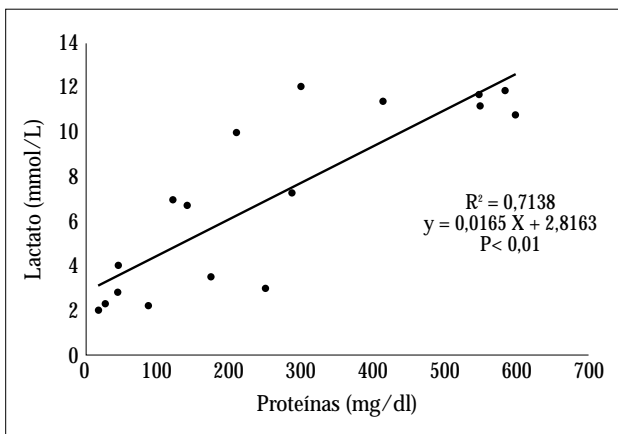


Figura 1. Correlación lineal entre proteínas y lactato en meningitis bacterianas.

tis víricas) superó este valor, y en el grupo III (purulentas sin germen) sólo un paciente tuvo una cifra máxima de 2,8 mmol/L. Entre las meningitis bacterianas los tres pacientes que no superaron la cifra de corte correspondieron a dos sepsis meningocócicas y una meningitis meningocócica incipiente con escasa alteración en los datos analíticos, y con número también escaso de células en el sedimento de LCR. Excluyendo los dos casos de sepsis meningocócica con escasa reacción meníngea, la sensibilidad fue del 94%, con una especificidad y un valor predictivo positivo del 100%.

Con los datos expuestos más arriba se podría resumir que una cifra de lactato en LCR superior a 2,7 mmol/L es

altamente sugestiva de una etiología bacteriana del proceso infeccioso. Para distinguir entre meningitis víricas y purulentas sin germen la determinación de lactato no fue concluyente, y aunque la comparación del cloro en ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$), su especificidad fue baja (66%).

Los controles evolutivos de lactato se obtuvieron en 30 pacientes, con un intervalo medio de 8 días entre la primera y segunda punción. Las cifras fueron significativamente más bajas en la punción de control, tanto en el grupo II (meningitis víricas) ($p < 0,02$), grupo III (purulentas sin germen) ($p < 0,0004$) y grupo III (meningitis bacterianas) ($p < 0,002$).

Todos los pacientes evolucionaron favorablemente a la curación sin secuelas.

DISCUSIÓN

Hace tiempo se demostró la elevación del lactato en LCR en las meningitis bacterianas⁽¹³⁾, pero las dificultades de su análisis como prueba rutinaria y la dudosa fiabilidad de las determinaciones de algunos estudios^(3,14), dieron lugar a que durante bastante tiempo no se considerara como prueba sistemática en el estudio del LCR. Actualmente, con métodos fiables y sencillos como son los métodos enzimáticos, esta determinación tiene, sin duda, un valor en el diagnóstico precoz de las meningitis bacterianas^(4,6,7,15). En nuestro país

TABLA III. MEDIA, DESVIACIÓN ESTÁNDAR Y RANGO DE LAS CIFRAS DE LACTATO EN LCR EN LOS GRUPOS ESTUDIADOS

	Nº de casos	Media mmol/L	Desviación estándar mmol/L	Rango mmol/L
Grupo I. Controles	59	1,39	0,24	0,6-1,8
Grupo II. Meningitis víricas	17	1,75	0,4	1,1-2,7
Grupo III. Meningitis purulentas sin germen	29	1,93	0,41	1,4-2,8
Grupo IV. Meningitis bacterianas	19	7,54	4,2	2-11,9

TABLA IV. SENSIBILIDAD, (*) SIN INCLUIR SEPSIS CON ESCASA REACCIÓN MENÍNGEA, ESPECIFICIDAD Y VALOR PREDICTIVO DE LOS DISTINTOS DATOS ANALÍTICOS AL COMPARAR MENINGITIS BACTERIANAS Y MENINGITIS VÍRICAS

	Proteínas	Glucosa	Cloro	Nº de células	Lactato
Sensibilidad	76%	58%	42%	77%	84% - 94% (*)
Especificidad	82%	82%	82%	88%	100%
Valor predictivo positivo	81%	76%	31%	87%	100%

las publicaciones al respecto que hemos podido revisar son escasas^(3,16), y referidos exclusivamente a datos obtenidos en la edad pediátrica sólo hemos encontrado un trabajo⁽¹⁶⁾.

Las cifras de lactato en LCR que resultaron en nuestro estudio son similares a las señaladas por otros autores^(2,8,15,16); no obstante es necesario tener en cuenta las unidades en que se expresan los datos, ya que en unos trabajos dichas cifras aparecen en "mg/dl" y en otros, como es el caso del presente trabajo, en "mmol/L" (la correspondencia es de 1 mmol/L = 9,01 mg/dl).

En esta revisión encontramos cifras más bajas de lactato en dos casos de sepsis meningocócicas y en una meningitis incipiente, dato que también encuentran otros autores^(6, 17).

Las pruebas de fiabilidad del test en el presente trabajo (sensibilidad del 84%, y del 94% sin incluir las dos sepsis con escasa reacción meníngea; especificidad del 100% y valor predictivo positivo del 100%), son similares a las obtenidas por otros autores^(5,7,15). En algunos estudios los datos presentan una sensibilidad y una especificidad más bajas, pero en los mismos se incluyen otras patologías que afectan al

sistema nervioso central y también causan elevación de lactato en LCR, sin referirse exclusivamente a casos de meningitis^(3,18); a este respecto coincidimos con Linquist y cols.⁽⁵⁾ al señalar que la variabilidad de criterios en la selección de los pacientes explicaría las diferencias de resultados y fiabilidad del test.

En cuanto a la correlación con otros datos analíticos del LCR, en el presente estudio hemos encontrado una correlación positiva entre la cifra de lactato y de proteínas, dato que no hemos visto constatado en otros trabajos. No se encontró relación directa con el número de células, hecho que sí señalan otros autores⁽⁴⁾.

La explicación fisiopatológica del aumento de lactato en LCR no está clara. Para algunos autores^(3,6,19) guardaría relación con fenómenos de isquemia cerebral; otros⁽²⁰⁾ en cambio, señalan como determinante el papel de algunos mediadores inflamatorios (interleukina 1b y 6).

En este estudio se observó que los valores más altos de lactato se encontraban en los casos en que se hallaban bacterias en el LCR, dato que coincidiría con el de otros autores⁽³⁾.

En los controles evolutivos de la cifra de lactato se observó un descenso significativo de éste en todos los grupos estudiados, sobre todo en las meningitis bacterianas. Este resultado es señalado por algunos autores como de importancia terapéutica y pronóstica^(1,6,21). En el presente estudio su valor pronóstico no se pudo analizar, ya que todos los pacientes evolucionaron favorablemente.

CONCLUSIONES

- 1) Los niveles de lactato en el LCR de niños sin meningitis fueron significativamente inferiores a los obtenidos en niños con meningitis.
- 2) El nivel de lactato en LCR fue el dato más fiable para distinguir entre meningitis bacterianas y víricas.
- 3) Una cifra superior a 2,7 mmol/L de lactato en LCR tendría un valor predictivo positivo del 100 % en las meningitis bacterianas.
- 4) El lactato no sería concluyente para el diagnóstico diferencial entre meningitis víricas y purulentas sin hallazgo de germen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lauwers S, Clumeck N. Rapid diagnosis of bacterial meningitis. *J Infect* 1981; 3 SPPL, 27-32.
2. Pavese P, Francois P, Lafond JL, Kayemba Kay S S, Bosson JL. Dosage de l'acide lactique dans le liquide céphalorachidien pour le diagnostic des méningites bactériennes. *Presse Med* 1997; 26: 551-554.
3. Gómez Garcés JL, Parrilla LS, Lantos E, Soriano García F, Gaspar Gascó MC, Ales Reinlein JM^a. Concentraciones de ácido láctico en líquido cefalorraquídeo en meningitis y otros procesos patológicos. *Rev Clin Esp* 1980; 2:95-98.
4. Kölmel HW, Von Maravic M. Correlation of lactic acid level, cell count and cytology in cerebrospinal fluid of patients with bacterial and non-bacterial meningitis. *Acta Neurol Scand*, 1988; 78:6-9.
5. Lindquist L, Linné T, O. Hasson 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: 374-380.
6. Eross J, Silink M, Dorman D. Cerebrospinal fluid lactic acidosis in bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 1981; 56: 692-698.
7. Briem H. Comparison between cerebrospinal fluid concentrations of glucose, total protein, chloride, lactate, and total amino acids for the differential diagnosis of patients with meningitis. *Scand J Infect Dis* 1983; 15:277-284.
8. Mandal BK, Dunbar EM, Hooper J, Parker L. How useful is cerebrospinal fluid lactate estimation in differential diagnosis of meningitis?. *J Infect* 1983; 6: 231-237.
9. Täuber MG, Borschberg U, Sande MA. Influence of granulocytes on brain edema, intracranial pressure and cerebrospinal fluid concentrations of lactate and protein in experimental meningitis. *J Infect Dis* 1988; 157: 456-463.
10. Täuber MG, Sande E, Fournier MA, Tureen JH, Sande MA. Fluid administration, brain edema, and cerebrospinal fluid lactate and glucose concentrations in experimental *Escherichia coli* meningitis. *J Infect Dis* 1993; 168: 473-476.
11. Guerra-Romero L, Täuber MG, Fournier MA, Tureen JH. Lactate and glucose concentrations in brain interstitial fluid, cerebrospinal fluid, and serum during experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 1992; 166: 546-550.
12. Kiechle FL, Kamela MA, Starnes RW. Lactate production by aerobic bacteria grown in cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 1984; 30: 1875-1876.
13. Killian JA. Lactic acid of normal and pathological spinal fluids. *Proc Exp Biol Med* 1925; 23: 255-257.
14. Controni G, Rodríguez WJ, Hicks JM et al. Cerebrospinal fluid lactic levels in meningitis. *J Pediatr* 1977; 91: 379-384.
15. Nelson N, Eeg-Olofsson, Larsson L, Öhman S. Valor predictivo y diagnóstico de lactato en líquido cefalorraquídeo de niños con meningitis. *Acta Paediatr Scand* 1986; 3: 61-67.
16. Castro-Gago M, Couce M^aL, Losada M^aC, et al. La proteína C reactiva, el lactato y los isoenzimas de la LDH a nivel del LCR en el diagnóstico de las meningitis infantiles. *An Esp Pediatr*. 1988; 28: 31-33.
17. Berg B, Gärdessell P, Skänsberg P. Cerebrospinal fluid lactate in the diagnosis of meningitis. *Scand J Infect Dis* 1982; 14: 111-115.
18. Lanigan R, MacDonald MA, Marrie TJ, Haldane RV. Evaluation of cerebrospinal fluid lactic acid levels as an aid in differential diagnosis of bacterial and viral meningitis in adults. *J Clin Microbio* 1980; 11: 324-327.
19. Tureen JH, Täuber MG, Sande MA. Effect of hydration status on cerebral blood flow and cerebrospinal fluid lactic acidosis in rabbits with experimental meningitis. *J Clin Invest* 1993; 89: 947-953.
20. Steele PM, Augustine NH, Hill HR, The effect of lactic acid on mononuclear cell secretion of proinflammatory cytokines in response to group B Streptococci. *J Infect Dis* 1998; 177: 1418-1421.
21. Imuekehme S, Obi J, Alakija W. Cerebro-spinal lactate status in childhood pyogenic meningitis in Nigeria. *J Trop Pediatr* 1997; 43:361-363.