

Valor pronóstico y discriminatorio de la Proteína C reactiva y lactatos en niños con Meningitis.

HOSPITAL PEDIÁTRICO UNIVERSITARIO "ELISEO NOEL CAAMAÑO".MATANZAS.

Revista Médica Electrónica 2008;30(3)

Valor pronóstico y discriminatorio de la Proteína C reactiva y lactatos en niños con Meningitis.

Predictive and discriminating values of C reagent protein and lactates in children with Meningitis.

AUTORES

[Dr.Amaury Noda Albelo \(1\)](#)

Dr. Manuel Jesús Araña Rozaimé (2)

Dr. Arturo Vidal Tallet (3)

Dra. Xiomara Casal Menéndez (4)

Dr. Boris L Rodríguez Ramos (5)

1) Especialista de I Grado en Inmunológica Clínica. MSc en Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Profesor Instructor.

2) Especialista de II Grado en Inmunología. Doctor en Ciencias Médicas.

3) Especialista de II Grado en Pediatría. MSc de la Educación Superior. Profesor Auxiliar.

4) Especialista de II Grado en Microbiología. Profesora Asistente.

5) Especialista de I Grado en Laboratorio Clínico.

RESUMEN

Se realizó un estudio exploratorio transversal descriptivo en niños con meningitis . La muestra se seleccionó entre los pacientes que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" de La Habana y los que asistieron a la Unidad de Emergencias del Hospital Pediátrico de Matanzas en el período comprendido entre los meses de marzo y agosto del año 2000. Para la cuantificación de la proteína C reactiva en los líquidos biológicos se utilizó el juego diagnóstico suministrado por Dako (EUA). Con el propósito de determinar los niveles de lactato en los fluidos biológicos se empleó el juego diagnóstico suministrado por Centis (Cuba). Nuestro trabajo muestra diferencias significativas en las concentraciones de lactato en el líquido cefalorraquídeo cuando se comparan la meningitis bacteriana y la aséptica, a favor de los niveles en la primera. De igual manera se encontró una asociación relevante positiva, entre la concentración de lactato y el número de células presentes en el líquido cefalorraquídeo. El estudio realizado muestra concentraciones significativamente superiores de proteína C reactiva en el suero en ambos tipos de meningitis. Los resultados de la presente investigación corroboran que la estadía hospitalaria de los pacientes con meningitis bacteriana es más prolongada que en los casos con meningitis aséptica, hecho que se relaciona con la envergadura de la inflamación a nivel del Sistema Nervioso Central y el daño tisular asociado .

DeCS:

MENINGITIS BACTERIANA/inmunología
MENINGITIS ASÉPTICA/inmunología
PROTEINA C-REACTIVA/líquido cefalorraquídeo
ÁCIDO LÁCTICO/líquido cefalorraquídeo
ÁCIDO LÁCTICO/sangre
UNIDADES DE CUIDADO INTENSIVO PEDIÁTRICO
URGENCIAS MÉDICAS
TIEMPO DE INTERNACIÓN
HUMANOS
NIÑO

INTRODUCCIÓN

La meningitis es la respuesta inflamatoria que tiene lugar en el espacio subaracnoideo con participación de las células leptomenígeas ante agresiones que pueden ser de naturaleza infecciosa, química (contrastes, medicamentos), tumoral (meningitis carcinomatosa) o autoinmune (vasculitis). Las manifestaciones clínicas fundamentales son: cefalea, fiebre, meningismo y pleocitosis en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR). El síndrome meníngeo es conocido desde hace siglos. Hipócrates ya hablaba de las importantes complicaciones intracraneales que las infecciones óticas podían ocasionar. Sin embargo, el síndrome de la meningococemia fue primeramente descrito por Gaspard Viesseux en 1805 denominándolo "fiebre epidémica cerebro-espinal" (1). En 1887 Anton Weichselbaum aisló por primera vez el meningococo del LCR de seis pacientes con meningitis. Quinke describió la técnica de la punción lumbar en 1891 (2) y ya a principios del siglo XX se conocían las típicas alteraciones del LCR (pleocitosis, hiperproteínorraquia e hipoglucoorraquia). Durante muchos años fue una enfermedad mortal. A principios de siglo, los tratamientos consistían en la extracción de grandes cantidades de LCR y la administración intratecal de suero de caballo antimeningocócico, lo que redujo la mortalidad de un 80 a un 30 %. El curso de la enfermedad fue cambiando a medida que se descubrían los antibióticos. Así, la aparición de las sulfamidas en 1932 fue un paso muy importante previo al descubrimiento de la penicilina en 1941. Posteriormente, la estreptomycinina y el cloranfenicol contribuyeron a reducir la morbimortalidad del proceso. El siguiente gran avance fue la aparición de las cefalosporinas de tercera generación en la década de los 80, que generó una importante reducción de la mortalidad de las meningitis por bacterias Gram negativas. A pesar de los grandes avances conseguidos con el tratamiento antimicrobiano y en las medidas de soporte del niño gravemente enfermo, la meningitis sigue presentando una elevada morbilidad y mortalidad. Esto se debe fundamentalmente a complicaciones neurológicas secundarias a la meningitis bacteriana, como por ejemplo: hidrocefalia, isquemia cerebral, edema cerebral y aumento de la presión intracraneal. Esta razón ha impulsado, a lo largo de los últimos 15 años, una intensa investigación sobre los mecanismos fisiopatológicos de la disfunción cerebral asociada a la meningitis (3). Es evidente que los mecanismos de defensa del sistema nervioso central son relativamente ineficaces en erradicar la mayoría de los patógenos meníngeos y, además, los resultados obtenidos en estos estudios subrayan que el daño cerebral se debe fundamentalmente a la puesta en marcha de la maquinaria de defensa del organismo, en especial la respuesta inflamatoria contra el patógeno en el espacio subaracnoideo (4). La disfunción cerebral asociada a meningitis es determinada, fundamentalmente, por la complicada red de interacciones entre el sistema inmune, las células del sistema nervioso central, los vasos sanguíneos y muy diversos factores solubles como citoquinas, quimioquinas, enzimas proteolíticas, radicales libres de oxígeno y óxido nítrico.

Las principales citoquinas implicadas en el inicio y mantenimiento de la respuesta inflamatoria en la meningitis son la interleuquina 1 (IL-1), la interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa, (TNF-alfa) (5-7). Algunos autores reportan diferencias significativas en cuanto a la concentración de esta última citoquina, así como de su receptor soluble en la fase aguda de meningitis de etiología bacteriana y proponen que su concentración en el líquido cefalorraquídeo tiene valor discriminatorio (8). Otros autores han encontrado diferencias significativas en este mismo sentido en cuanto a las concentraciones de IL-1 e IL-6 (9). También se han informado niveles elevados de nitritos, un marcador de la producción de óxido nítrico, en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes portadores de meningitis. (10,11)

La compleja red regulatoria citoquinal desencadena a su vez la inducción de otro grupo de proteínas que ha sido relacionada con la respuesta temprana del hospedero a la infección, las denominadas proteínas de fase aguda. Entre ellas la proteína C reactiva se ha vinculado con la severidad de la infección (12) y en el caso de la meningitis, algunos autores han descrito que aunque su aumento no es específico de la meningitis bacteriana sus niveles séricos pueden ser un indicador de utilidad en el diagnóstico diferencial con la meningitis aséptica. (13) En conjunto, los factores microbianos, las citocinas y otros mediadores inflamatorios producidos a nivel local y sistémico, que median en gran medida el daño meníngeo de modo directo, así como los profundos cambios en la homeostasis que ellos desencadenan con traducción metabólica, humoral, nutricional y fisiológica, orquestan el cuadro sindrómico individual y favorecen o complican el control de la infección meníngea. La valoración integral de esta compleja respuesta a partir de la definición de marcadores relevantes pudiera contribuir a la precisión en el diagnóstico temprano de la meningitis, a su pronóstico y a la orientación y seguimiento de la terapéutica. Por ello es de importancia revelar cuáles de estos parámetros pueden enriquecer la evaluación clínica tradicional, establecer eventos claves en la fisiopatología de la meningitis o identificar posibles dianas de intervención terapéutica.

En el presente trabajo se exploró el comportamiento de algunas de las variables que pudieran vincularse con la respuesta inflamatoria local y sistémica en pacientes pediátricos con meningitis aséptica y bacteriana. La descripción del comportamiento de estas variables en líquido cefalorraquídeo y suero de los pacientes en el momento del diagnóstico clínico, el análisis de las posibles asociaciones entre ellas, la valoración de su relación con parámetros tradicionalmente utilizados en el diagnóstico diferencial de la meningitis, así como su relación con la estadía hospitalaria, son los elementos básicos que aborda la presente investigación.

MÉTODO

Se realizó un estudio exploratorio transversal descriptivo . La muestra se seleccionó entre los pacientes que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" de La Habana y los que asistieron a la Unidad de Emergencias del Hospital Pediátrico de Matanzas en el período comprendido entre los meses de marzo y agosto del año 2003. Se incluyeron aquellos pacientes en los que se constataron los siguientes criterios:

a) Sospecha de infección del Sistema Nervioso Central (SNC), de acuerdo a los criterios del Programa Nacional de Prevención y Control de Síndromes Neurológicos Infecciosos) , debido a:

- Síndrome meníngeo y /o encefálico
- Síndrome febril agudo sin localización

- Trastorno inexplicable de la conducta
- Síndrome purpúrico febril
- Convulsión con fiebre
- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

b) Punción lumbar positiva, según valores de células blancas, proteínas y glucosa en líquido cefalorraquídeo y teniendo en cuenta los valores de normalidad expresados en la Tabla No.1.

Tabla No. 1 Valores de normalidad de parámetros en el líquido cefalorraquídeo en niños .

	RECIÉN NACIDOS		LACTANTES y NIÑOS MAYORES
	Pretérmino	A término	
Leucocitos (mm ³)	0-29	0-32	0-6
Proteínas (mg/dL)	65-150	20-170	15-45
Índice Glucosa LCR/sangre (%)	55-105	44-248	60-90
Glucosa (mg/dL)	24-63	24-119	40-80

De acuerdo al diagnóstico se constituyeron dos grupos experimentales: pacientes portadores de meningitis bacteriana y pacientes portadores de meningitis aséptica.

La meningitis bacteriana se identificó por:

- La presencia de cultivo positivo del Líquido Cefalorraquídeo (LCR)
- La presencia de estructuras bacterianas identificadas por la tinción de Gram,
- Cultivo positivo de sangre periférica, asociado a hallazgos anormales en LCR, en cuanto a estudio citológico, niveles de glucosa y proteínas.

Los pacientes que presentaron alteraciones en los niveles de glucosa, proteínas y el conteo celular del LCR, pero en los que no se pudo demostrar la presencia de bacterias en LCR o sangre periférica, se consideraron portadores de meningitis aséptica.

Obtención de los especímenes de sangre periférica y líquido cefalorraquídeo

Las muestras de sangre periférica y LCR se obtuvieron de los pacientes en el momento del ingreso. La extracción de sangre se realizó por punción venosa; se extrajeron 2,5 ml de sangre en tubo seco de 13 x 100 mm y se procedió a su centrifugación. El LCR se obtuvo por punción lumbar. Se realizó estudio citológico de forma inmediata. La determinación de la concentración de glucosa en el suero y el LCR se realizó por el método de la glucosa oxidasa. Los niveles de proteínas en el LCR se determinaron, utilizando el método turbidimétrico basado en la precipitación de proteínas con ácido sulfosalicílico. Una vez realizadas estas determinaciones

inmediatas, se separaron alícuotas de ambos especímenes y se almacenaron a – 20 o C.

Ensayo para la determinación de Proteína C- reactiva.

Para la cuantificación de la proteína C reactiva en los líquidos biológicos se utilizó el juego diagnóstico suministrado por Dako (EUA). Se procedió de acuerdo a las especificaciones del fabricante. Brevemente, se adicionan 0.011 ml de la muestra o de la curva patrón (4.8 a 160 mg/L) en una placa de 96 pocillos y se diluyen por adición de 0.012 mL de PBS; se añaden 0.175 ml de buffer de reacción # 4 y se incuba por 120 min. Se añaden 0.019 mL del anticuerpo anti-proteína C reactiva humana y 0.032 ml de PBS; se incuba por 5 h a Temperatura Ambiente (TA) y se mide la absorbancia a 405 nm. Los resultados se expresan como mg/L de proteína C reactiva.

Ensayo enzimático-colorimétrico para la determinación de lactato.

Con el propósito de determinar los niveles de lactato en los fluidos biológicos se empleó el juego diagnóstico suministrado por Centis (Cuba), que se basa en la oxidación del lactato por lactato-oxidasa y la valoración colorimétrica del peróxido de hidrógeno formado. Brevemente, se mezclan 0.01 ml de la muestra o el estándar con 1 ml de la solución tampón que contiene las enzimas (tampón Pipes pH 7.5, lactato oxidasa 800 UI/L, peroxidasa 2000 unidades internacionales por litro (UI/L) 4-clorofenol 4 mmol/L, 4-aminofenazona 0.4 mmol/L) y se incuba 5 min a 37 o C. Se determina la absorbancia a 505 nm. Los resultados se expresan como mmol/L de lactato.

Análisis estadístico.

Los datos obtenidos fueron recolectados en una planilla diseñada con este propósito. En todos los casos se obtuvo y documentó la aprobación por parte de los padres o el tutor para incluir a los pacientes en el ensayo. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS. Inicialmente, se determinó si los datos experimentales cumplían con los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas, con el empleo de las pruebas de Shapiro-Wilk y Levene, respectivamente. Cuando no se cumplió el supuesto de normalidad se empleó la prueba U de Mann-Whitney para evaluar probar la hipótesis de igualdad entre los rangos medios de los grupos. La variable dependiente concentración de TNF se categorizó en función de la presencia o no de niveles superiores al límite inferior de detección del método de ELISA empleado (50 pg/mL) y se construyeron tablas de contingencia independientes para cada fluido biológico, con la prueba de independencia asociada (prueba exacta de Fisher).

La variable estadía hospitalaria se categorizó en función de valores mayores o menores que la mediana y se construyó la tabla de clasificación cruzada con la prueba de independencia asociada (prueba exacta de Fisher). Con el propósito de establecer el grado de asociación entre las variables estadía hospitalaria, índice de glucosa o conteo de leucocitos, y los diversos mediadores o variables independientes (lactato y proteína C reactiva), los datos experimentales se ajustaron a distintos modelos de regresión lineal múltiple con el uso de los distintos predictores. En los casos de las variables estadía hospitalaria y conteo de leucocitos, para garantizar el supuesto de aproximación por una distribución normal se utilizó el logaritmo natural de la variable dependiente.

RESULTADOS

En la presente investigación se incluyeron 18 pacientes, 6 portadores de meningitis bacteriana y 12 portadores de meningitis aséptica, como se muestra en la Tabla No.1. El 72.2 % de los pacientes estudiados fueron del sexo masculino y el rango de edad en el total de la muestra fue de 2 meses a 6 años, con una mediana de 15 meses en los afectados de meningitis bacteriana y de 18 meses en los portadores de meningitis aséptica ($p > 0.05$).

En los pacientes con meningitis bacteriana el germen aislado con mayor frecuencia fue el *S. pneumoniae* (4/6 pacientes; 66.7 %). En los otros dos pacientes se aislaron *E. coli* y *Salmonella* paratífica respectivamente.

Tabla No. 1. Datos generales de los pacientes incluidos, estadía hospitalaria y resultados de los exámenes microbiológico y citoquímico del LCR.

PACIENTE	EDAD	SEXO	ESTADÍA (días)	AISLAMIENTO BACTERIANO	CITOLOGÍA de LCR (células/mL)	ÍNDICE DE GLUCOSA
EHP	3M	M	21	<i>Salmonella</i>	1224	0.16
JPP	1A	M	15	<i>S. pneumoniae</i>	381	0.20
JCF	2M	M	23	<i>E. coli</i>	3000	0.38
OCC	1.5A	M	13	<i>S. pneumoniae</i>	503	0.40
NPF	6M	M	12	<i>S. pneumoniae</i>	900	0.35
CGH	3A	M	12	<i>S. pneumoniae</i>	110	0.55
RHR	3A	M	10	No	150	0.40
ARG	1A	F	6	No	80	0.60
RAP	6M	F	11	No	100	0.50
PEH	5A	M	5	No	40	0.70
ARD	3A	M	5	No	110	0.70
DRP	2A	M	5	No	25	0.75
GHH	3A	F	6	No	32	0.60
RBH	9M	M	7	No	65	0.55
AGR	6M	M	13	No	180	0.44
CRP	6A	F	7	No	55	0.60
YRV	3M	F	14	No	125	0.38
RHR	2A	M	6	No	28	0.60

Leyenda: A, años; M: meses; el índice de glucosa es la relación entre la glucorraquia y la glucemia en las muestras obtenidas al ingreso del paciente.

Evaluación de mediadores y variables metabólicas asociados a la respuesta inflamatoria en fluidos biológicos de pantes con meningitis bacteriana y aséptica.

En la Tabla No.2 se recogen los resultados obtenidos en la cuantificación de los niveles de Proteína C Reactiva (PCR) y lactato en el LCR y el suero de los pacientes con meningitis bacteriana o aséptica.

Tabla No. II. Concentración de PCR y lactatos en el LCR y el suero de pacientes con meningitis aséptica y bacteriana .

VARIABLES	MENINGITIS ASÉPTICA		MENINGITIS BACTERIANA	
	LCR	Suero	LCR	Suero
PCR	4.88 ± 3.05 b	78.3 ± 37.7 b,§	7.11 ± 74.2	179.6 ± 143.3 §
Lactato	1.01 ± 0.37 c,‡	2.35 ± 0.32 c	2.43 ± 1.36 ‡	2.87 ± 2.54

Se presentan la mediana ± rango de cuartiles (r.q.). Análisis de los datos: se indican las diferencias significativas ($p < 0.05$); prueba de Wilcoxon para datos pareados, b $p = 0.002$, c $p = 0.002$, prueba de la U de Mann-Whitney, $p = 0.031$, § $p = 0.002$, ‡ $p = 0.001$. Aunque , en general, la concentración de proteína C reactiva fue también mayor en el suero que en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) en los pacientes con ambos tipos de meningitis (Tabla No.1), esta diferencia sólo alcanzó significación estadística en los pacientes con meningitis aséptica. Como se observa en la Fig. 1, mientras que todos los pacientes con meningitis bacteriana tuvieron niveles séricos de proteína C reactiva superiores a 100 mg/L, sólo uno de estos pacientes (JCF) mostró un nivel de proteína C reactiva en el LCR superior a 15 mg/L (272.1 mg/L). Por otra parte, se encontró una diferencia significativa en la concentración de proteína C reactiva en el suero entre pacientes con meningitis. Antes de la introducción de los antibióticos, la meningitis aguda bacteriana resultaba fatal en la mayoría de los casos. El uso de la terapia antimicrobiana redujo en gran medida la mortalidad asociada a esta enfermedad, pero en la actualidad, a pesar del uso de antibióticos de amplio espectro y de tecnologías sofisticadas de apoyo vital, la mortalidad y la morbilidad por meningitis permanecen inaceptablemente altas .(15)

Durante los últimos años, estudios en modelos experimentales han incrementado sustancialmente el conocimiento relacionado con los complejos mecanismos fisiopatológicos que resultan de la interacción entre gérmenes, células inflamatorias y su entrada en el Sistema Nervioso Central (SNC), así como sobre los mecanismos de disfunción cerebral durante la meningitis aguda. Existen en la actualidad evidencias sólidas de que las citocinas, quimiocinas, agentes oxidantes y enzimas proteolíticas desempeñan un papel protagónico en la cascada de eventos que conducen al daño neurológico en la meningitis (1), lo que explica por qué la eficaz erradicación del germen con el uso de antibióticos competentes no necesariamente conduce a la recuperación de la enfermedad.

Nuestro trabajo describe el comportamiento de algunos de los mediadores y productos metabólicos implicados en la respuesta inflamatoria orquestada en el proceso meningitis bacteriana y aséptica. En la primera, la mediana de la concentración fue 179.6 mg/L, mientras que en la aséptica fue de 78.3 mg/L. Los niveles de esta proteína en la fase aguda en el LCR no difirieron entre ambos grupos de pacientes.

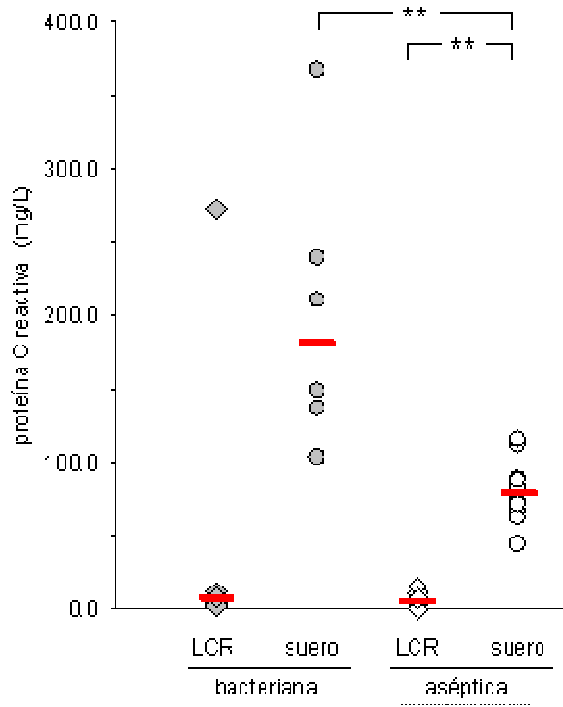


Fig No.1 . Concentración de proteína C reactiva en el suero y el LCR de pacientes con meningitis bacteriana o aséptica. Las barras rojas representan la mediana para cada grupo de datos. **p = 0.002.

En los pacientes con meningitis bacteriana se encontraron altos niveles de lactato en el LCR, superiores en todos los casos a 1.85 mmol/L, que no difirieron de modo significativo de su concentración en el suero (Tabla No.2). Sin embargo, se observó una importante diferencia en la concentración de lactato en el LCR entre pacientes con meningitis bacteriana y aséptica (**Fig. No. 2**); en estos últimos los niveles de lactato en LCR fueron siempre inferiores a 1.5 mmol/L. Estos pacientes presentaron niveles significativamente superiores de lactato en el suero (2.35 ± 0.32 mmol/L) con respecto al LCR (1.013 ± 0.37 mmol/L).

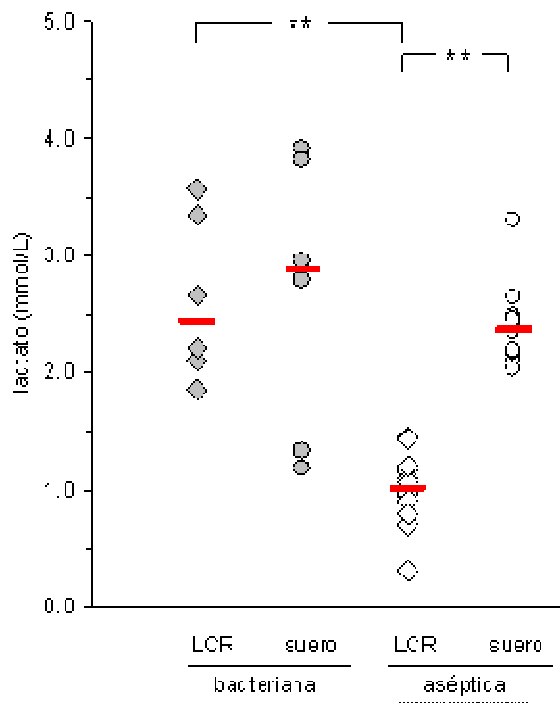


Fig. No.2 . Concentración de lactato en el suero y el LCR de pacientes con meningitis bacteriana o aséptica. Las barras rojas representan la mediana para cada grupo de datos. **p < 0.005.

Relación entre las variables estudiadas, los criterios citoquímicos utilizados en el diagnóstico diferencial de la meningitis y la estadía hospitalaria de los pacientes. La estadía hospitalaria fue significativamente superior en el caso de los pacientes con meningitis bacteriana, quienes tuvieron una estadía promedio de 16.0 ± 4.8 días a diferencia de los pacientes con meningitis aséptica cuya estadía media fue de 7.9 ± 3.2 días ($p = 0.004$). En la meningitis bacteriana la estadía hospitalaria fue superior a los 10 días en todos los pacientes, mientras que sólo en el 25 % de los casos (3/12) de meningitis aséptica la estadía se extendió mas allá de los 10 días (Tabla No.3).

Tabla No.III. Relación entre la estadía hospitalaria y el tipo de meningitis.

ESTADÍA	MENINGITIS ASÉPTICA	MENINGITIS BACTERIANA
< 10 días	9 (75%)	0 (0%)
> 10 días	3 (25%)	6 (100%)

Análisis de los datos: prueba exacta de Fisher, $p = 0.009$

Con el propósito de estimar la asociación entre la estadía hospitalaria y la concentración de los mediadores y metabolitos estudiados se ajustaron sendos modelos de regresión lineal para los niveles en el suero y en el LCR en pacientes con meningitis aséptica. Debido a los pocos casos incluidos con meningitis bacteriana no fue posible el ajuste adecuado de un modelo lineal con el objetivo de evaluar la asociación entre estas variables en estos pacientes. El modelo de

regresión lineal que utilizó como predictores la concentración en el LCR de todas las variables estudiadas, mostró un ajuste adecuado ($R^2 = 0.791$, $p = 0.047$) y resultó relevante los niveles de lactato ($p = 0.035$). En el caso del suero no se alcanzó una bondad de ajuste satisfactoria para el modelo de regresión lineal con el empleo de la variable estudiada en su conjunto ($p = 0.093$). La estimación de la asociación entre la estadía hospitalaria y las variables citoquímicas utilizadas para el diagnóstico de la meningitis mostró una correlación significativa inversa entre la estadía y el índice de glucosa ($R = -0.893$, $p < 0.001$; **Fig. No.3**); asimismo, la valoración del grado de relación entre la estadía hospitalaria y el conteo de células en el LCR en la punción diagnóstica evidenció una asociación significativa positiva ($R = 0.848$, $p < 0.001$).

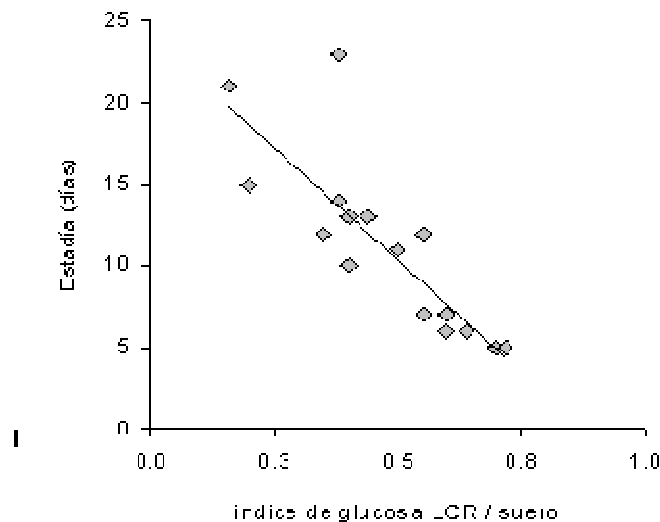


Fig No.3 Índice de glucosa y estadía hospitalaria

Con el propósito de valorar la asociación entre las variables inflamatorias estudiadas y las variables citoquímicas utilizadas para el diagnóstico de la meningitis aséptica, se ajustaron también modelos de regresión lineal. Se logró evidenciar una asociación relevante ($R = 0.83$, $p = 0.001$) entre el índice de glucosa y los niveles séricos, la proteína C reactiva. De acuerdo a un análisis similar, las variables estudiadas en el LCR en su conjunto sólo permiten explicar el 58.8 % de la variabilidad en la concentración celular en el LCR ($p = 0.037$). En este último caso la concentración de lactato en el LCR también resultó ser un regresor relevante ($p = 0.021$).

DISCUSIÓN

La glucosa es el principal metabolito energético cerebral y el lactato constituye el más importante marcador neuroquímico de metabolismo anaeróbico. En condiciones fisiológicas existe un acople metabólico energético entre astrocitos y neuronas. Esta unidad metabólica tiene importantes consecuencias para el metabolismo tisular; un incremento en la actividad neuronal conduce a un

incremento en la actividad glicolítica del astrocito, el cual libera lactato al espacio extracelular y éste en condiciones de aerobiosis es utilizado por las neuronas. De esta manera los astrocitos compensan el incremento de la actividad neuronal y en condiciones fisiológicas esta actividad compensadora no se acompaña de incremento del lactato extracelular ni de depleción de glucosa (13). En condiciones patológicas tales como la hipoxia, uno de los mecanismos más importantes de daño neuronal en la meningitis bacteriana (1,14), existen modificaciones del metabolismo energético cerebral caracterizadas por incremento de la glicólisis anaeróbica y disminución de la eficacia del metabolismo aeróbico vía el ciclo del ácido tricarbóxico. (15-25). En estas condiciones los astrocitos continúan produciendo lactato, incluso hasta que agotan sus propias reservas energéticas; las neuronas no pueden utilizar el lactato y también comienzan a utilizar la glucosa en la producción energética, por lo tanto ambos utilizan glucosa y liberan lactato al medio extracelular. En conclusión el metabolismo energético cerebral anaeróbico se acompaña de disminución de la concentración de glucosa extracelular e incremento de los niveles de lactato (13,26). Por otra parte existe un incremento del lactato que no puede ser explicado por el evento hipóxico; esto pudiera indicar la puesta en marcha de un mecanismo denominado hiperglicolisis.(13) Aunque las bases bioquímicas de este evento no están claras, mecanismos tales como la disfunción mitocondrial y la glicólisis inducida por glutamato en los astrocitos se han invocado, ambos eventos tienen lugar en la meningitis (1). Nuestro trabajo, en correspondencia con la literatura (26-31), muestra diferencias significativas en las concentraciones de lactato en el LCR cuando se comparan la meningitis bacteriana y la aséptica, a favor de los niveles en la primera. De este modo, esta variable puede constituir un parámetro de discriminación diagnóstica. Nuestros datos sugieren que en los pacientes con meningitis aséptica la concentración de lactato en el LCR pudiera estar asociada de modo inverso al índice de glucosa; una posible explicación a este fenómeno fue descrita en los párrafos anteriores(27). De igual manera se encontró una asociación relevante positiva, entre la concentración de lactato y el número de células presentes en el LCR, lo que se corresponde con otros trabajos publicados (32). Estos hallazgos ratifican que las células inflamatorias y sus mediadores activos son capaces de inducir hipoxia y alteraciones metabólicas a nivel neuronal, con disminución de los niveles de glucosa e incremento del lactato (1,32), lo que pudiera ser un indicador de la intensidad del proceso inflamatorio. En relación con lo anterior, se encontró que el índice de glucosa se correlaciona negativamente con la estadía hospitalaria, lo que parece resultar de mencionada relación existente entre inflamación en el SNC, alteración metabólica y disminución de la glucosa en el LCR. La proteína C reactiva es una proteína plasmática, cuya síntesis en el tejido hepático es regulada a nivel de la transcripción, control que es efectuado fundamentalmente por citocinas pro-inflamatorias (33). Su producción se incrementa en más de 1000 veces en procesos que transcurren con inflamación y daño tisular (34,35). Este incremento ocurre en las primeras 24 después de iniciada la inflamación, lo que sugiere que esta proteína está asociada con el inicio y modulación de múltiples mecanismos implicados en este proceso. En particular la proteína C reactiva tiene funciones pro-inflamatorias como: opsonización de bacterias reconociendo como ligando residuos de fosfocolina, activa el complemento, favorece la fagocitosis y además se ha reconocido su capacidad de inducir la síntesis de citocinas pro-inflamatorias por los monocitos. A pesar de estas propiedades pro-inflamatorias el efecto neto de esta proteína es anti-inflamatorio por su habilidad de reducir la adhesión de neutrófilos al endotelio mediante la inhibición de la expresión de L-selectina), de inhibir la generación de superóxido por los neutrófilos y de estimular la síntesis del antagonista del receptor de IL-1 (IL1ra) por células mononucleares. De manera general la magnitud de la respuesta de la proteína C reactiva está relacionada con la intensidad y la extensión de la inflamación; por esta razón la proteína C reactiva es una herramienta clínica útil en el diagnóstico y manejo de entidades que cursan con inflamación. El estudio

realizado muestra concentraciones significativamente superiores de proteína C reactiva en el suero en ambos tipos de meningitis; pero cuando se compara la concentración de esta proteína en el suero entre ambos grupos de pacientes se demuestra que los niveles son significativamente mayores en la meningitis bacteriana. Estos resultados se corresponden con los publicados por otros autores. De esta manera la cuantificación de la proteína C reactiva en el suero puede contribuir al diagnóstico etiológico diferencial en la meningitis. Los resultados de la presente investigación corroboran que la estadía hospitalaria de los pacientes con meningitis bacteriana es más prolongada que en los casos con meningitis aséptica, hecho que se relaciona con la envergadura de la inflamación a nivel del SNC y el daño tisular como indican la mayor concentración de lactato en el LCR de los pacientes con infección de origen bacteriano. Por último, este estudio confirma que la demostración temprana de una importante respuesta de fase aguda, a partir de la cuantificación de la proteína C reactiva en el suero, puede ser un elemento coadyuvante al diagnóstico de la meningitis bacteriana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Koedel U, Schold WM, Pfister HW. Pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infectious Diseases*. 2002 Dec; 2(12) 230-9
2. Schlossberg D, Tyler KL. Acute meningitis. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 5ta Ed. Philadelphia: Lippincott Company; 2000.
3. Nathan BR, Scheld WM. New advances in the pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2000;2: 332-6.
4. Pfister HW, Scheld WM. Brain injury in bacterial meningitis. *Curr Opin Neurol*. 1997; 10:254-9.
5. Paul R, Koedel U, Pfister HW. Reduction of intracranial pressure by nimodipine in experimental pneumococcal meningitis. *Crit Care Med*. 2000 July; 28(7):509-14
6. Ostergaard C, Yieng-Kow RV, Benfield T, Frimodt-Møller N, Espersen F, Lundgren JD. Inhibition of Leukocyte Entry into the Brain by the Selectin Blocker Fucoidin Decreases Interleukin-1 (IL-1) Levels but Increases IL-8 Levels in Cerebrospinal Fluid during Experimental Pneumococcal Meningitis in Rabbits. *Infection and Immunity*. 2000 Jun; 68(6): 3153-7.
7. Beckman JS. Why pus is bad for the brain. *Neurology*. 2001;58(2): 330-5
8. Ichiyama T, Hayashi T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor in bacterial and aseptic meningitis. *Neurology*. 1996; 46(3):402-7
9. Dulkerian SJ, Kilpatrick LT, Costarino AT, McCawley L, Fein J, Corcoran L, et al. Cytokine elevations in infants with bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatrics*. 1995 Jun; 126(6): 872-6
10. Witte MB, Barbul A. Role of nitric oxide in wound repair. *Am J Surgery*. 2002 April; 183(4): 990-9
11. Kastenbauer S, Koedel U, Becker BF, Pfister HW. Oxidative stress in bacterial meningitis in humans. *Neurology*. 2001 Jan; 58(2): 371-6
12. Saez-Llorens X, Vargas S, Guerra F, Coronado L. Application of new sepsis definitions to evaluate outcome of pediatric patients with severe systemic infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1995 Apr; 14:557-61
13. Sormunen P, Kallio MJT, Kilpi T, Peltola H. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatr*. 1999 Jun; 134(6): 663-8.
14. Chaudhuri A. Adjunctive dexamethasone treatment in acute bacterial meningitis. *Lancet Neurology*. 2004; 3(1): 542-7

15. Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids in acute bacterial meningitis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Oxford: Update Software; 2003.
16. Odio CM, Faingezicht I, Paris M. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 1991; 324:1525-31.
17. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Infections of the nervous system (bacterial, fungal, spirochaetal, parasitic). *Principles of Neurology.* New York: McGraw Hill; 1997. p. 695-741.
18. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain.* 2003; 126:1015-25.
19. Yehuda R. Current status of cortisol findings in post-traumatic stress disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2002; 25:341-68.
20. Feldman WE. Relation of concentrations of bacteria and bacterial antigen in cerebrospinal fluid to prognosis in patients with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 1977; 296:433-5.
21. Mertsola JWA, Kennedy D, Wagner X. Endotoxin concentrations in cerebrospinal fluid correlate with clinical severity and neurologic outcome of Haemophilus influenzae type B meningitis. *Am J Dis Child.* 1991; 145:1099-103.
22. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 8th ed. New York: McGraw Hill; 1991.
23. Quaglinarello V, Scheld WM. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology and progress. *N Engl J Med.* 1992; 327:864-72.
24. Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics.* 2001; 108:1169-74.
25. John SM, Koelmeyer TD. Meningococcal disease and meningitis: a review of deaths proceeding to coroner autopsy. *Auckland N Z Med J.* 1999; 112:134-6.
26. Dams JH, Graham DI. Meningitis the nervous system, voluntary muscles and the eye. In: MacSweenRNM, WhaleyK, editors. *Muir's textbook of Pathology.* London: Edward Arnold; 1992; 824-5.
27. Eib SL. Predictive value of Cerebrospinal Fluid (CSF) lactate level versus CSF/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clin Infect Dis.* 1999; 29(1): 69-74
28. Ergsneider M, Hovda DA, Shalmon E. Cerebral hyperglycolysis following severe traumatic brain injury in humans: A positron emission tomography study. *J Neurosurg.* 1997; 86:241-51
29. Erber J, Tumani H, Kolenda H, Nau R. Lumbar and ventricular CSF protein, leukocytes, and lactate in suspected bacterial CNS infections. *Neurology.* 1998; 51(6): 541-8
30. Indquist L, Linne T, Hansson LO, Kalin M, Axelsson G. Value of cerebrospinal fluid analysis in the differential diagnosis of meningitis: a study in 710 patients with suspected central nervous system infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1988; 7:374-80.
31. Enton B, Berger JP. Cerebrospinal fluid lactate in 78 cases of adult meningitis. *Int Care Med.* 1990; 16:196-200.
32. Im YO, Kang JS, Youm MH, Woo YJ. Diagnostic capability of CSF ferritin in children with meningitis. *Pediatric Neurology.* 2003; 28 (4): 450-5
33. Ho SH, Lee HB, Lee KS. Clinical study of cerebrospinal fluid lactate levels in children with meningitis. *J Korean Pediatr Soc.* 2000; 43:1068-73.

34. Ark WS. Effect of induced hyperglycemia on brain cell membrane function and energy metabolism during the early phase of experimental meningitis in newborn piglets. Brain Res. 1998; 798(1-2): 195-203
35. Chaudhuri A. Adjunctive dexamethasone treatment in acute bacterial meningitis. Lancet. Neurology. 2004; 3(1): 501-9

SUMMARY

A descriptive, transversal, exploratory study was carried out in children with meningitis. The sample was chosen among the patients admitted in the Intensive Care Unit of the Pediatric Hospital "Juan Manuel Marquez" in Havana City and among those who attended the Emergency Unit of the Matanzas Pediatric Hospital in the period between March and August 2000. To quantify the C reagent protein in biological fluids we used the diagnostic kit supplied by Dako (USA). To determine the lactate levels in biological fluids we used the diagnostic kit supplied by Centis (Cuba). When bacterial and aseptic meningitis were compared, our work showed significant differences of lactate concentrations in cephalorachideal liquids, being higher in the first one. A positive relevant association was also found between the lactate concentration and the number of cells in the cephalorachideal liquids. The study we carried out shows significantly higher concentrations of C reagent protein in serum in both kinds of meningitis. The results of this investigation corroborate that hospital staying in patients with bacterial meningitis is longer than in patients with aseptic meningitis. This fact is related with the inflammation level in the Central Nervous System and the associated damage of the tissues.

MeSH:

MENINGITIS, BACTERIAL/immunology
MENINGITIS, ASEPTIC/immunology
C-REACTIVE PROTEIN/cerebrospinal fluid
LACTIC ACID/ cerebrospinal fluid
LACTIC ACID/sangre
INTENSIVE CARE UNITS, PEDIATRIC
EMERGENCIAS
LENGTH OF STAY
HUMANS
CHILD

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Noda Albelo A, Araña Rozaimé MJ, Vidal Tallet A, Casal Menéndez X, Rodríguez Ramos BL. Valor pronóstico y discriminatorio de la Proteína C reactiva y lactatos en niños con meningitis. Rev méd electrón[Seriada en línea] 2008; 30(3). Disponible en [URL: http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20médica/ano%202008/vol3%202008/tema5.htm](http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20médica/ano%202008/vol3%202008/tema5.htm)[consulta: fecha de acceso]