

REPORTE DE CASO: NIVELES DE LACTATO EN LÍQUIDO
CEFALORRAQUIDEO EN EL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON SOSPECHA
DE NEUROINFECCIÓN

DIANA CAROLINA FLÓREZ PASTRANA
ALEJANDRO MALUCHE OSORIO
DANIELA FERNANDA SALAMANCA MUÑOZ

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA-HUILA
2019

REPORTE CASO: NIVELES DE LACTATO EN LÍQUIDO CEFALORRAQUIDEO
EN EL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON SOSPECHA DE
NEUROINFECCIÓN

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de médico

DIANA CAROLINA FLÓREZ PASTRANA
ALEJANDRO MALUCHE OSORIO
DANIELA FERNANDA SALAMANCA MUÑOZ


Asesores:

LUIS CARLOS ÁLVAREZ PERDOMO
MD, Especialista En Medicina Interna Y Especialista En Epidemiología

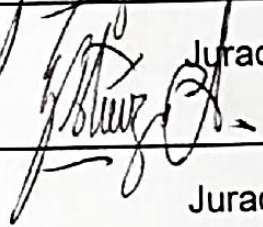
GILBERTO MAURICIO ASTAIZA
MD, Doctorado En Salud Pública, Magister En Educación Y Desarrollo
Comunitario, Especialista En Epidemiología.

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA, HUILA
2019

NOTA DE ACEPTACIÓN



Jurado



Jurado

Jurado

Neiva, Junio 2018

DEDICATORIA

A nuestros padres.

A nuestros maestros

Y a toda la comunidad científica y universitaria.

Diana Carolina
Alejandro
Daniela Fernanda

AGRADECIMIENTOS

A Dios, nuestro guía principal, por permitirnos escalar en nuestra carrera profesional y rodearnos de un excelente equipo para ello, que sin Él nada sería posible.

Al Dr. Gilberto Astaiza que siempre estuvo atento a nuestras inquietudes puliéndonos en el exhausto trabajo de la investigación; por su compromiso, atención y amabilidad haciendo posible el buen desarrollo de este proyecto.

Al Dr. Luis Carlos Álvarez Perdomo por haber puesto su confianza en nosotros para la elaboración del presente estudio; por su paciencia, motivación, criterio y aliento a lo largo de estos tres semestres de trabajo, contribuyendo en nuestra formación de profesionales de la salud

A nuestras familias, nuestro gran motor y apoyo incondicional, fortaleza y ánimo para no desfallecer en la consecución de nuestras metas.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION	12
1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	15
2. DESCRIPCION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
3. JUSTIFICACION	14
4. OBJETIVOS	20
4.1 OBJETIVO GENERAL	20
4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	20
5. MARCO TEORICO	21
5.1 MENINGITIS BACTERIANA	21
5.2 MENINGITIS ASÉPTICA	22
5.3 LACTATO	22
5.4 LÍQUIDO CEFALORRAQUIDEO (LCR)	23
5.5 ENCEFALITIS	24
6. HIPÓTESIS	28
7. DISEÑO METODOLÓGICO	31
7.1 TIPO DE ESTUDIO	31

	Pág.
7.2 UBICACIÓN DEL ESTUDIO	31
7.3 POBLACIÓN	31
7.4 TECNICA DE RECOLECCION DE DATOS	31
7.5 PROCEDIMIENTO	32
7.6 INSTRUMENTO	33
7.7 PLAN DE TABULACION Y ANALISIS DE LOS DATOS	33
7.8 CONSIDERACIONES ETICAS	33
8. ANALISIS DE LOS RESULTADOS	35
8.1 CASO 1	35
8.2 CASO 2	35
8.3 CASO 3	36
8.4 CASO 4	36
8.5 CASO 5	37
9. DISCUSION DE RESULTADOS	39
10. CONCLUSIONES	41
11. RECOMENDACIONES	42
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	43
ANEXOS	47

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1 Operacionalización de las Variables	29
Tabla 2 Relación de los Casos Clínicos	37

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A Instrumento	48
Anexo B Cronograma	49

RESUMEN

Introducción: El lactato en líquido cefalorraquídeo (LLCR) es un estudio que ha ganado aceptación para la determinación del diagnóstico de meningitis bacteriana asociada a la comunidad (MB) versus meningitis de etiología viral. Se planteó estudiar la variación de los valores de este, en el contexto de pacientes con sospecha de neuroinfección.

Metodología: Estudio descriptivo prospectivo de serie de casos, donde se tomo como población a los pacientes con sospecha de neuroinfección, que ingresaron al servicio de urgencias y fueron manejados por medicina interna desde enero de 2018 hasta mayo del mismo año en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva evaluando el LLCR en una máquina de gases arteriales.

Resultados: 5 casos fueron incluidos, de estos solo 2 obtuvieron como diagnóstico final MB y 1 encefalitis viral, considerados como neuroinfección. Uno de los dos casos con MB que recibió terapia antibiótica previa obtuvo un valor de 1.88 mmol/L y el otro 16.6, el valor más alto. Solo en uno de los casos de meningitis presentó la tríada de cefalea, fiebre y signos meníngeos.

Discusión: Los valores elevados del LLCR hallados en los pacientes con síndromes neuroinfecciosos concuerdan con múltiples estudios sobre el tema. Existe controversia respecto a si la terapia antibiótica previa incide sobre los valores del LLCR [5,50]. No se hallaron estudios que emplearan el método amperométrico para la cuantificación del LLCR. Se requieren estudios de mayor profundidad que permitan establecer puntos de corte diagnóstico para la MB en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

Palabras Claves: Lactato, Líquido cefalorraquídeo, Meningitis, Neuroinfección, Infección.

ABSTRACT

Introduction: Cerebrospinal fluid lactate (CSFL) have won acceptance as a test to establish community-acquired bacterial meningitis (BM) diagnosis against meningitis of viral etiology. We studied the values variation in the context of patients with suspected neuroinfection.

Methods: This is descriptive, prospective, case series study where patients with suspected neuroinfection attended at emergency room in charge of intern medicine, from January to May 2018 at the “Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo” in which LLCR was tested in a device developed to interpret arterial blood gases were taken as population.

Results: 5 cases were included, from which 2 had BM as a final diagnosis and 1 had viral encephalitis, those considered as neuroinfection. One of the two cases with BM who received previous antibiotic therapy had a 1.88 mmol/L value, and the other one had 16.6, the higher value. Just one of the meningitis cases showed the triad of headache, fever and meningism.

Discussion: The high LLCR values found on the patients with neuroinfectious syndrome go along with multiple works on the topic. There is controversy over the previous antibiotic therapy as an influence on LLCR values. We found no articles describing the amperometric method for LLCR quantization. More studies are required with a comprehensive view that allows to establish a cut-off point for BM diagnosis at the “Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo”.

Key Words: Lactate, Cerebrospinal fluid, Meningitis, Neuroinfection, Infection.

INTRODUCCIÓN

El nivel de lactato en líquido cefalorraquídeo (LLCR) es considerado uno de los marcadores diagnósticos utilizado en los últimos años para establecer con rapidez el criterio de sospecha de infección bacteriana a nivel del sistema nervioso central versus la meningitis aséptica, debido a las limitaciones observadas por los parámetros rutinarios como la punción lumbar (proteínas, glucosa, glóbulos blancos y rojos), la tinción Gram de la muestra que evidencia bacterias pero su déficit se centra en la inclusión de la patología aun cuando no se reportan los microorganismos, [1] el cultivo microbiológico que tiene disponibilidad en las 48 horas posteriores a la recolección de la muestra postergando el manejo [2] y la PCR en tiempo real que a pesar de su adecuada sensibilidad su alto costo no le permite ser prueba utilizada frecuentemente [3]. Por otra parte, las manifestaciones clínicas a menudo presentan superposición, haciendo más difícil el diagnóstico, por lo tanto, para lograr establecerlo con precisión se hace necesario implementar herramientas de estudio que brinden una mayor certeza. Siendo el lactato el que ha generado gran impacto mejorando el manejo inicial del paciente.

La infección cerebral es una condición de estrés metabólico neuronal, que produce alteraciones neurológicas y que como mecanismo perse da lugar a un edema cerebral el cual es facilitado por los mediadores inflamatorios locales que dan como resultado una disminución del flujo sanguíneo cerebral y la invasión neutrofílica al espacio subaracnoideo con posterior detrimento del mecanismo de autorregulación cerebral y un vasoespasmopor la inhibición de los factores vasodilatadores, conduciendo al sistema a la isquemia.[2] Lo mencionado da origen a un ambiente netamente anaeróbico y por ende el metabolismo debe funcionar en dichas condiciones aumentando consigo los niveles del lactato. Por otro lado, el aumento de los niveles del marcador también está dado por la presencia de microorganismo en el SNC.

El primer estudio donde se relacionan los niveles de lactato en LCR fue realizado por J. A. Killian en 1925 [4] quien establece valores de corte entre 2,1 a 4,4 mmol/l; datos que evidencian una relación directa de la presencia del germen y las condiciones del medio; catalogándose como una prueba de mayor rendimiento con respecto a los marcadores convencionales analizados en el LCR [5] Estos niveles de LLCR han sido respaldados por Genton B [6] y col, Klein [7] et al quienes consideraron y evidenciaron aumento de la sensibilidad y especificidad en los resultados de la prueba; en contraposición autores como Robert et al [8] no sugieren el aporte diagnóstico de dicho examen debido a que en su estudio encontraron aumento del LLCR en patologías diversas como eventos cerebrovasculares (2-8mmol/l), convulsiones (2-4mmol/l), trauma cerebral (2-

9mmol/l) y coma hipoglucémico (2-6 mmol/l) [4], haciendo necesario la extensión estudios similares y así establecer niveles de corte para cada institución, pues existe mucha variabilidad en cuanto a métodos e instrumentos. En efecto se recomienda realizar estudios que soporten su utilidad actual, siendo este el motivo de la realización de esta exploración.

Esta investigación se realizó con pacientes que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital Hernando Moncaleano Perdomo con sospecha de neuroinfección, a éstos pacientes se les practicó una serie de estudios de laboratorio y microbiológicos avalados por el protocolo del hospital y adicionalmente el estudio del lactato en LCR por medio de una máquina de gases arteriales; se realizó una revisión sistemática de sus historias clínicas y se elaboró una base de datos registrando lo hallado para cada una de las variables, para su posterior análisis.

De los cinco pacientes del estudio sólo un caso tuvo diagnóstico de egreso de meningitis neumocócica, y otro caso una parcialmente tratada las cuales registraron evidentemente los niveles más elevados del LLCR, en contraste con la meningitis de origen viral. Dado el caso se confirma que nuestro medio los niveles de LLCR aumentan en personas con diagnósticos de neuroinfección de origen bacteriano.

1. JUSTIFICACION

Estudios realizados en Dubái, Massachusetts, Reino Unido y Uganda [2,13,14] evidencian un aumento en los niveles de LLCR en los pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana versus otras causas, es una prueba de alto rendimiento con respecto a los diversos parámetros evaluados en el LCR para este fin, por lo anterior es una asociación clínica y paraclínica que requiere estar plenamente dilucidada para permitir mejorar el manejo del paciente.

Los exámenes establecidos por el protocolo de manejo para la meningitis bacteriana, PCR, cultivo, técnicas de aglutinación y citoquímico tienen múltiples desventajas, en cuanto al tiempo en la obtención de resultados, en el análisis de estos, el alto costo y la variabilidad del laboratorio.

En nuestro medio no se han realizado estudios relacionados, y si se hace una aproximación al manejo de la meningitis, estas entidades son tratadas con esquemas antibióticos empíricos que por un lado generan un desangro al sistema de salud y por otro lado provoca resistencia a los mismos exponiendo al aumento del riesgo de infecciones por presión selectiva causada en la población. El manejo oportuno y de calidad permite mejorar el pronóstico del paciente, disminuye la estancia hospitalaria y evita las complicaciones de esta patología.

Éste estudio permitirá conocer la variabilidad de los niveles de lactato en el líquido cefalorraquídeo dependiendo de la condición del paciente que hace parte del estudio.

La perspectiva a futuro de esta investigación es que sea de utilidad diagnóstica o de alarma en los pacientes con neuroinfección. Por otro lado, que permita la realización de estudios más extensos con el fin de incluir el LLCR como prueba diagnóstica.

2. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

El lactato es una molécula formada principalmente bajo condiciones celulares hipóxicas como producto final de la glicólisis anaeróbica. En ciertos cuadros clínicos de afecciones neuronales e infecciosas del sistema nervioso central se puede inducir el acentuamiento de estas condiciones evidenciado en alteraciones de los valores hallados en líquido cefalorraquídeo [9].

Killian en 1926 tratando de demostrar la relación de la meningitis meningocócica con disminuciones del pH del líquido cefalorraquídeo que pensaba se debía a alteraciones del lactato, describió la asociación de este no solo con la infección sino también con otros microorganismos bacterianos, [4] Es relevante, anotar que el lactato cuenta con dos enantiómeros (L y D) que también han sido estudiados con respecto a su comportamiento en la meningitis de acuerdo a distintos factores etiológicos [10] De esto, se reconoce que en las meningitis de origen tuberculoso, los valores tienden a ser más bajos en comparación a cuando la causa es bacteriana. [11]. Tal es la relevancia que ha tomado este marcador, que se le ha considerado como ítem en el desarrollo de una escala (aún con necesidad de validación externa) para afianzar el diagnóstico de la MB vs viral [12]

Huy et al en 2010 realiza una revisión sistemática donde relacionó a la MB y el LLCR tomando como base 25 estudios en donde se describían las características del LCR tanto en meningitis aséptica como meningitis bacteriana, encontrando una relación significativa con aumento de los niveles en la meningitis séptica [13]. Es así que en años siguientes se realiza una encuesta por laboratorios del Reino Unido en donde establecen los valores de referencia del lactato de 1,2 mmol/L y 2,1 mmol/L para llevar a cabo un estudio observacional prospectivo y mirar el comportamiento del éste en pacientes, en un grupo etario de 18 a 90 años. Por medio del análisis de los resultados de este estudio se pudo deducir que las concentraciones de lactato son directamente proporcionales a la edad del paciente y son mayores en las de etiología bacteriana. [14] Así surge gran relación de este biomarcador con la meningitis bacteriana, pero aun así estos estudios no son suficientes para establecer correctamente un valor diagnóstico que sugiera la etiología séptica o no; lo anterior solo se consideró la base para continuar investigando el tema.

Wroblewski et al. En el año de 1958 observaron la asociación entre meningitis y el aumento de los niveles de lactato en LCR, con diferencias importantes en cuanto a sus valores comparados con patologías no malignas y que no incluyeran accidente cerebrovascular; apoyaban la hipótesis relacionada al aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica ante la infección lo cual generaba el

aumento de los valores de lactato por paso desde el plasma hacia el espacio subaracnoideo; éste investigador propone algo nuevo para que el lactato en LCR aumente [15]. Otro estudio llevó a cabo entre 2004-2007 en un hospital de tercer nivel de Dubai se realizó la medición del LLCR con previa tomografía computarizada a 97 pacientes con características clínicas de meningitis; la muestra de LCR incluía la evaluación de proteínas, glucosa, células y lactato. En el análisis se evidenció que todos los pacientes con meningitis bacteriana tenían unos niveles de lactato elevados $>3.8\text{mmol/L}$; en comparación con la viral en donde ningún valor estuvo alto, en ésta el parámetro que más se elevó fue la glucosa la cual difiere de la bacteriana pues sus valores son muy bajos. Se concluye entonces en este estudio que el lactato en LCR es un factor pronóstico importante para anticipar el diagnóstico de meningitis al poseer una sensibilidad del 92% y especificidad del 99%, dependiendo del agente aislado [16]. El *Streptococo Pneumoniae* es el agente que presenta mayor incidencia en la meningitis bacteriana, se llevó a cabo una investigación para determinar el nivel de producción de lactato por parte de estos agentes, y al mismo tiempo se evaluaron niveles de ácido láctico en *Escherichia Coli* para poder comparar las variables; en donde se observó un mayor aumento del biomarcador en pacientes con *Streptococo Pneumoniae*, asociado a esto se evidencia que el valor del lactato tiene una gran relación con el daño del tejido y desintegración de la célula [17].

Éste estudio hace mención nuevamente de los agentes aislados al principio de la historia de la patología, lo cual sugiere persistencia de patógenos, sumándole en este caso el nivel pronóstico del marcador bioquímico como base para el diagnóstico y manejo de la misma. [18]

Es relevante, anotar que el lactato cuenta con dos enantiómeros (L y D) que también han sido estudiados con respecto a su comportamiento en la meningitis de acuerdo con los distintos factores etiológicos [19,20]. De esto, se reconoce que, en las meningitis de origen tuberculoso, los valores tienden a ser más bajos en comparación a cuando la causa es bacteriana. Sin embargo, Mason et al empleando un método de espectrometría de masa en tándem-ionización por electrospray con cromatografía líquida dirigida de alto rendimiento descubrieron que el predominio inequívoco en estos pacientes se da por el enantiómero L-lactato, distinto del origen bacteriano [20].

En otro estudio prospectivo realizado en el hospital regional Referral de Mbarara localizado en Uganda donde se estudiaron 145 pacientes con un dispositivo Point of care, que contaban con el diagnóstico de meningitis bacteriana teniendo en cuenta los criterios de identificación de microorganismo por tinción de Gram o cultivo, con leucocitos al menos de 100 con 50% polimorfonucleares (PMN). Los resultados obtenidos, permitieron observar que el LLCR con niveles $>7.7\text{mmol/L}$

se asociación con meningitis bacteriana y que presentaban una sensibilidad de 88% y 90% de especificidad, aumentando a un 100% si los valores son >13.75 mmol/L en contraste con las personas sin meningitis bacteriana cuyos niveles de lactato fueron < 3.75mmol/L con sensibilidad del 100%. Por lo anterior se realiza un promedio de estos valores estableciendo el punto de corte en 7.7 mmol/L con una sensibilidad de 88% y especificidad de 90% [21] [22].

Finalmente se concluye que la meningitis bacteriana presenta un aumento del lactato en LCR debido a los procesos de glicolisis anaerobia desencadenada por los patógenos. Siendo la meningitis bacteriana una patología considerada como una emergencia médica se convierte en un gran problema de salud pública [22] por lo tanto establecer un diagnóstico diferencial entre meningitis bacteriana y la aséptica ha sido un reto por la baja sensibilidad y especificidad de los hallazgos clínicos [21] por tanto es fundamental diferenciarla ya que gracias a éste se establece un mejor manejo de la patología; a pesar que el Gold estándar para confirmar la meningitis es el cultivo estos no están disponibles de manera inmediata al clínico y al mismo tiempo los parámetros normalmente evaluados en LCR muchas veces son inespecíficos y por lo tanto retrasan y sesgan el tratamiento [23], es allí donde los marcadores bioquímicos juegan un papel importante pues influye en la decisión del tratamiento respectivo es lo que se evidencia a lo largo de la historia. [24]

3. DESCRIPCION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El lactato en líquido cefalorraquídeo (LLCR), es un metabolito cuantificado en distintas condiciones que afectan el sistema nervioso central y las meninges. Se ha valorado y obtenido evidencia sobre su utilidad para determinar el diagnóstico y pronóstico en pacientes con meningitis bacteriana posoperatoria, y en el diagnóstico de meningitis asociada a la comunidad de origen bacteriano (MB) versus viral [1, 22, 25]. Así mismo, se ha descrito alteraciones de sus valores en condiciones neurológicas donde hay afectación mitocondrial como en la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple [6,7].

Los niveles de lactato en LCR son independientes del sanguíneo pues este no logra atravesar la barrera hematoencefálica y cualquier alteración a nivel de la oxigenación o aumento de la presión intracraneana incrementa los niveles de lactato en LCR, la causa principal es por la presencia de meningitis bacteriana por patógenos como Neiseria Meningitidis, Streptococcus Pneumoniae, haemophilus influenza [26].

Por otra parte, la meningitis es una enfermedad de alto impacto pues representa una carga global enorme no solamente económica sino también socialmente. Comparte junto con otras causas infecciosas el segundo puesto en las estadísticas del grupo de patologías generadoras de Años de Vida Ajustados por Discapacidad (DALY por sus siglas en inglés) del cual conforman el 11.4%, seguida solamente después de enfermedades cardiovasculares y circulatorias con un 11.8%. [9] . Parasuraman et al hicieron un estimado del costo que implica para el sistema de salud estadounidense el manejo solamente de las meningitis virales en 1.5 billones de dólares anuales y con un costo a la sociedad por días no trabajados de 2 millones de dólares [27]. Así mismo, se reporta una incidencia de meningitis bacteriana de 8.6 por cada 100.000 habitantes [28], es necesario recordar que es la meningitis bacteriana quien representa un mayor rol en cuanto a morbilidad y mortalidad y que implica hasta el 40% de las meningitis que se desarrollan en hospitales de tercer nivel [29]. En Colombia se realizó un estudio evaluando el impacto económico de la meningitis bacteriana por S. pneumoniae con una pequeña muestra donde el promedio de costos por hospitalización fue de 7'533.187 COP y lo que más influyó en esto fue el tiempo de estancia hospitalaria y los medicamentos suministrados [30].

El LLCR no es una herramienta diagnostica utilizada en nuestro medio para realizar una discriminación entre la MB del resto a pesar de la alta sensibilidad y especificidad reportada para este objetivo 88% – 94.7% y 79.7% – 97% respectivamente [8, 31, 32]; dentro de estas se cuenta con otros exámenes

ampliamente estudiados, donde se evalúa: la presión de apertura; composición respecto a glucosa, proteínas, infiltrado leucocitario y su predominio; tinción de gram; reacción en cadena de la polimerasa (PCR); técnicas de aglutinación en látex y el cultivo empleado como *gold standard*. Sin embargo, estas pruebas presentan dificultades en determinadas situaciones como son la menor cantidad de leucocitos en pacientes inmunocomprometidos o paciente que ha recibido tratamiento antibiótico previo a la punción lumbar, tiempo en la demora en arrojar resultados y la necesidad de una buena experiencia con el manejo de estos casos. Adicionalmente estudios séricos como la procalcitonina y la proteína C reactiva elevados se han asociado a la MB, pero no son útiles para definir un diagnóstico. [26,33]

En los últimos diez años se ha observado aumento en la resistencia antibiótica originada por el uso frecuente de tratamientos empíricos para la meningitis bacteriana, originando un cambio frecuente de medicamentos y de dosis de estos, lo cual se convierte en un riesgo para el paciente, favoreciendo la vulnerabilidad de este a otras patologías que verdaderamente necesiten de dicha terapia.

Teniendo en cuenta que la medición del LCR es una prueba simple y rápida que no requiere de maquina especializada para su procesamiento pudiendo procesar las muestras en la máquina de gases arteriales disponible en el servicio de urgencias, donde el tiempo estimado para su análisis no será mayor a 5 minutos, requiriendo una muestra pequeña de dicho LCR; arrojándonos unos resultados mucho más rápido que los obtenidos con las pruebas convencionales.

Lo anterior nos lleva a plantarnos la problemática de este estudio: ¿cuál es el nivel del lactato en LCR en un grupo de personas con sospecha de neuroinfección que ingresan al servicio de urgencias de medicina interna del Hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de La Ciudad De Neiva en el periodo comprendido entre febrero y mayo del 2018?

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar el nivel del lactato en LCR en un grupo de personas con sospecha de neuroinfección que ingresan al servicio de urgencias de medicina interna del Hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de La Ciudad De Neiva en el periodo comprendido entre febrero y mayo del 2018.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Reconocer la variabilidad de los niveles de lactato en cada caso.

Caracterizar los factores sociodemográficos y clínicos de los pacientes incluidos en la base de datos que ingresaron con sospecha de neuroinfección.

Relacionar los niveles de lactato en líquido cefalorraquídeo con el diagnóstico de egreso de los pacientes.

5. MARCO TEORICO

5.1 MENINGITIS BACTERIANA

La meningitis es una enfermedad inflamatoria de las leptomeninges (duramadre, aracnoides y piamadre) los tejidos que rodean el cerebro y la médula espinal, definido como un recuento anormal de células en el líquido cefalorraquídeo (LCR [34]. Ésta es una patología que sigue registrando una gran incidencia clínica por lo tanto es considerada una emergencia médica [35] que eleva la tasa de mortalidad del paciente que la padezca [36]. La meningitis bacteriana es una infección supurativa aguda, localizada en el espacio subaracnoideo, acompañada de una reacción inflamatoria del sistema nervioso central (SNC), La cual puede producir una alteración del estado de conciencia, convulsiones y aumento de la presión intracraneal (PIC) [2837]. Causando la tríada clásica que consiste en 95% fiebre, 88% rigidez de nuca y un 78% alteración del estado de conciencia [34]; Dentro de los principales microorganismos que causan meningitis bacteriana asociada a la comunidad encontramos Streptococcus pneumoniae (50%), Neisseria Meningitidis (25%), Streptococos del grupo B (15%), listeria monocitogenes (10%). [28] estafilococos y bacilos aerobios gran negativos, los cuales varían según las regiones del mundo [26]. La mayor parte de estos agentes están asociados a patologías pulmonares, las cuales se transmiten de persona a persona por medio del contacto con secreciones respiratorias [38].

Para su diagnóstico es importante realizar una serie de estudios dentro de los cuales encontramos. Estudios de laboratorio: nos indican la presencia de una respuesta inflamatoria sistémica que es inespecífica. Cultivos de sangre: encontrando que en un 90% de las muestras tomadas son positivas para apacientes con meningitis, pero a pesar de esto sigue siendo indeterminado el diagnostico. Finalmente se tiene como gold estándar La punción lumbar (PL) [25] donde se halla pleocitosis con predominio neutrofílico, decremento de los niveles de glucorraquia, incremento de la proteinorraquia, relación del Líquido cefalorraquídeo (LCR) con la glucosa sérica, al cual también se pueden realizar tinción de gram para confirmar El microorganismo causal, [39], PCR y marcadores bioquímicos entre otros.

El manejo de esta enfermedad es uno de los pilares fundamentales ya que sin tratamiento se estima una mortalidad del 100% e incluso en la que se da manejo cabe un porcentaje de letalidad característico, por tal motivo la terapia debe ir encaminada atacar el patógeno aislado, de no ser así se debe iniciar tratamiento empírico [35]

5.2 MENINGITIS ASÉPTICA

Síndrome clínico (cefalea, fiebre, rigidez nuchal, fotofobia) que puede variar ha asintomático caracterizado por inflamación de las meninges, aumento del recuento de glóbulos blancos en el LCR el cual es inespecífico pues no hay identificación del microorganismo porque las causas fluctúan, se encuentran virus, hongos, exposición a medicamentos, neoplasias o enfermedades autoinmunes. En ocasiones se presenta trasposición de la meningitis bacteriana, viral, la encefalitis, encefalomielitis.

La presentación de esta variedad de meningitis es mayor que la bacteriana. En un estudio en el año 2006 en Estados Unidos se reportaron más de 72000 hospitalizaciones con un 54,6% viral, 21,8% bacteriana, 17,2% causa no especificada, y el 7,3 %hongos y otros patógenos.

El diagnóstico definitivo está basado en las características del LCR en las cuales hay un recuento de células entre 100-1000 por mm³, proteínas ligeramente elevadas, y glucosa disminuida con respecto a la sérica. La clínica es también fundamental a la hora del diagnóstico, y del tratamiento ya que este último va dirigido a la causa [40].

5.3 LACTATO

El lactato es un ácido carboxílico que cuenta con dos isómeros, de configuración dextrógira y levógira, siendo el último el de mayor importancia en los seres humanos. Es formado principalmente en condiciones anaerobias, como resultado del metabolismo del piruvato en una reacción de óxido-reducción, reversible y catalizada por la enzima lactato deshidrogenasa (LDH). Para obtener lactato, el piruvato debe ser reducido a partir de la oxidación de la Nicotinamida Adenina Dinucleotido Reducida (NADH) hacia Nicotinamida Adenina Dinucleotido (NAD⁺), esto como reacción termodinámicamente favorable. Para la obtención de piruvato a partir del lactato la reacción se lleva a cabo de forma inversa.

Las principales fuentes de lactato intracelular son la glucosa (65%) y la alanina (16 – 20%) debido a su conversión hacia piruvato. La enzima alanina aminotransferasa (ALT), entre otras funciones es la encargada del paso de alanina hacia piruvato. En cuanto a la glucosa, se ve involucrada en la síntesis de lactato por medio de las reacciones de glicólisis y la vía pentosa fosfato como parte de su producto final.

Tras el paso en el citoplasma de lactato a piruvato por la LDH, este ingresa a la mitocondria en donde puede tomar dos vías, una para la formación final de ATP por el ciclo de ácidos tricarbónicos y la otra para la síntesis de glucosa endógena, por medio del complejo piruvato deshidrogenasa (PDH) y la enzima piruvato carboxilasa respectivamente. Por esto, puede decirse que el lactato se acumula en condiciones que disminuyen el uso de piruvato mitocondrial en la generación de energía en forma de ATP y cuando hay alteraciones en el ciclo de la gluconeogénesis.

Se ha considerado que el aumento de los niveles de lactato en la meningitis de origen bacteriano obedece a distintas causas. Hasta el 10% del lactato medido en líquido cefalorraquídeo (LCR) es producido directamente por las bacterias; la infección bacteriana produce edema cerebral difuso, disminuyendo el flujo sanguíneo cerebral, involucrando la vasculatura y alterando los mecanismos de respuesta homeostática, pudiendo llevar a vasoespasmo y trombosis con la consecuente reducción del aporte de oxígeno a los tejidos; Adicionalmente puede esperarse que las citoquinas proinflamatorias secretadas conlleven al descenso en la efectividad de la captura de oxígeno por las células. [41][2]

5.4 LÍQUIDO CEFALORRAQUIDEO (LCR)

Producido por los plexos coroideos ubicados alrededor de los ventrículos cerebrales, es un líquido estéril que se circula en el espacio subaracnoideo. Estos plexos coroideos son invaginaciones de algunos vasos sobre la piamadre y que protruyen en las cavidades de los ventrículos formando una especie de vellosidades. El volumen del LCR es de aproximadamente 125 - 150 ml, con una producción de 20 ml por hora, sólo una quinta parte se encuentra normalmente en los espacios ventriculares pues el resto se distribuye en el espacio subaracnoideo espinal y cerebral. El flujo del LCR es regulado por ondas generadas por las pulsaciones de las arterias cerebrales en una dirección céfalo-caudal.

La reabsorción del LCR se logra por medio de las vellosidades aracnoideas, distribuidas a lo largo de la anatomía del sistema nervioso central. Además, estas vellosidades están unidas de forma estrecha de modo que impiden el paso de partículas de tamaños mayores a 7.5 μm . Las moléculas lipídicas pueden atravesar libremente el endotelio vascular y el epitelio de los plexos coroideos, no así aquellas con carga iónica. El transporte por estas puede verse interrumpido si las vacuolas encargadas llegan a rebasar su límite. También se ha asociado con el aclaramiento del LCR la existencia de vías linfáticas cercanas a la duramadre. Normalmente el LCR mantiene una presión de apertura $< 150 \text{ mmH}_2\text{O}$ que cuando se ve alterada se asocia a una secreción o reabsorción disfuncional y

también a incapacidad de responder con mecanismos compensadores como suele lograrse en eventos de desarrollo lento como formación de abscesos, tumores, entre otros.

El SNC cuenta con una barrera especializada que le permite su aislamiento del resto del organismo y le confiere cierta protección ante agresiones que activen el sistema inmune en la gran mayoría de casos, se le denomina Barrera Hematoencefálica (BHE) y está formada por células endoteliales alineadas en uniones estrechas junto con astrocitos que le dan soporte y las células epiteliales de los plexos coroideos también con uniones estrechas. Estas células cuentan con la capacidad de secretar citoquinas para la mediación de la respuesta inmune en el SNC.

El LCR es habitualmente de color claro descrito como “agua de roca”, con recuentos celulares < 5 de los que no han de haber más de 3 neutrófilos, en adultos los valores de proteínas son 23 – 38 mg/dl, niveles de glucosa < 18 mg/dl están fuertemente asociados a infecciones de tipo bacteriano, las inmunoglobulinas y bandas oligoclonales tienden a estar excluidas del LCR normalmente, el lactato ha mostrado una fuerte relación con la infección bacteriana en la meningitis, aún por encima del valor de las proteínas, la glucosa y el recuento celular en distintos metaanálisis [42]

5.5 ENCEFALITIS

La encefalitis se define como la inflamación del parénquima cerebral. Se considera que en EE. UU. se registran por año 20.000 casos de encefalitis viral aguda, con una mortalidad del 5 al 20% y con un 20% de déficits neurológicos residuales. Sin embargo, es difícil establecer la verdadera incidencia de estos cuadros a raíz de la variabilidad de las presentaciones clínicas y la dificultad para arribar a los diagnósticos microbiológicamente documentados, aun con el invaluable aporte de las técnicas de diagnóstico molecular como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) las cuales han revolucionado el diagnóstico de las infecciones del SNC. [43]

Esta patología tiene como etiología diversos agentes infecciosos, dentro de los cuales principalmente los virus son los que se asocian a este tipo de cuadros, pero también deben ser consideradas bacterias, hongos y parásitos. Las encefalitis virales constituyen el grupo etiológico más amplio en esta afección. Siendo la principal causa de encefalitis aguda esporádica está dada por el herpes simple, seguida por enterovirus (echovirus y coxsackie) y arbovirus. Este último grupo

incluye mayoritariamente a la encefalitis de St. Louis, la de California – con su variedad La Crosse muy frecuente y que afecta predominantemente a niños-, la encefalitis Equina del este y del oeste, la encefalitis del Oeste del Nilo Resulta claro que en nuestro país no encontramos la misma distribución geográfica y estacional que en EE. UU., pero sin lugar a duda debemos reconocer la probable existencia de estas etiologías. [44]

El patógeno ingresa y se replica inicialmente en el tracto respiratorio (sarampión, paperas, varicela, tuberculosis, Criptococo), el tracto gastrointestinal (poliovirus, listeria), el tracto genital (Herpes simplex), el tejido celular subcutáneo (virus transmitidos por artrópodos), las mucosas o excoriaciones de piel (virus Junin) o a través de los nervios periféricos ya sea vía anterógrada (rabia, poliomiелitis) o retrograda (herpes simplex, varicela).

Dependiendo del sitio de afección se observarán los primeros síntomas y según la zona del SNC involucrada se manifestarán las alteraciones neurológicas. En casos de compromiso neuronal se presentarán convulsiones - focales o generalizadas- o bien la afectación selectiva de ciertos grupos neuronales podrá causar coma o paro respiratorio. La afección de la oligodendroglía llevará a desmielinización con consecuente disfunción neuronal y el edema cerebral será el principal responsable del deterioro del nivel de conciencia. Infiltrados meníngeos, perivasculares, vacuolización, células gigantes, cuerpos de inclusión neuronales, y cambios degenerativos son algunos de los hallazgos probables en los exámenes anatomopatológicos. [45]

Las manifestaciones clínicas, consisten en síndrome febril aguda, que usualmente se instala en horas, acompañada de síntomas y signos de afección del SNC. Usualmente hay pruebas positivas de afección meníngea a las cuales se añaden combinaciones en grado variable de convulsiones, delirio, confusión, estupor o coma, afasia, mutismo, hemiparesia, debilidad, asimetría de reflejos osteotendinosos, Babinski positivo, movimientos involuntarios, ataxia y afección de pares craneales.

En cuanto a las ayudas diagnósticas se usa el hemograma buscando leucocitosis o leucopenia, frotis de sangre periférica para linfocitos atípicos en mononucleosis, gota gruesa, amilasa, rayos X de tórax en búsqueda de infiltrados pulmonares de micoplasma, legionella, clamidia, fisisicoquímico y recuento celular de LCR pleocitosis variable (10 a 2000 cel/mm³) con predominio mononuclear, pero en las primeras 24 horas con polimorfonucleares. Puede ser útil un segundo LCR para ver evolución clínica. La presencia de hematíes deberá orientar a compromiso herpético o de Naegleria. La proteinorraquia suele estar elevada. La glucorraquia

solo esta descendida en casos de tuberculosis, hongos, bacterias o amebas. Directo LCR: Gram (bacterias), Z-Neelsen (micobacterias), tinta china (Criptococo), examen en fresco (amebas) y Giemsa (tripanosomas). El cultivo LCR, anticuerpos específicos en suero y LCR, con seroconversión. Electroencefalograma (EEG): permite localización de área afectada. TAC: descarta lesiones ocupantes de espacio. RMN para mejor visualización de medula espinal y áreas de desmielinización o edema tempranos.

En el diagnóstico diferencial podemos tener en cuenta varios puntos, pero clásicamente se ha realizado entre:

Causas infecciosas ocupantes de espacio: Empiema subdural, Tromboflebitis de senos venosos, Abscesos cerebrales, Granulomas cerebrales, Toxoplasmosis y Chagas cerebral

Causas no infecciosas: Paraneoplásica asociada a carcinoma de células pequeñas de pulmón, trombosis venosa cerebral, embolias, ACV, vasculitis del SNC, microinfartos difusos por trastornos de la coagulación, intoxicaciones por alcohol, Encefalopatía hepática, Hemorragia subaracnoidea. El tratamiento debe ir encaminado a la etiología aislada en las pruebas diagnósticas [46]

El ácido láctico ha sido propuesto como un marcador potencial para distinguir entre infección e inflamación cerebral [47]. Producto del déficit de oxígeno en el tejido o por la incapacidad de utilizar los requerimientos del mismo [38] tiende al aumento sin tener correlación con los valores séricos. La evidencia del lactato está influenciado por la capacidad de producción de nicotina adenina di nucleótido (NAD- NADH) que tenga la célula, ya que es el responsable del equilibrio entre ácido pirúvico y el ácido láctico reacción que es catalizada por la enzima lactato deshidrogenasa, la que a su vez da origen a dos isómeros el L-lactato sintetizada por los humanos y la D- lactato componente metabólico importante en las bacterias.[48] Por lo tanto los patógenos per se son productores del 10% del lactato que causa una disminución del flujo sanguíneo cerebral llevando rápidamente al metabolismo anaerobio toda la función cerebral. [2]

En un estudio realizado en Rashid Hospital Dubái, United Arab Emirate entre 2004 y 2007 demostró la eficacia del valor del biomarcador para establecer la diferencia entre la meningitis bacteriana y la aséptica en donde se evidenció un valor elevado en la primera producto del metabolismo anaerobio de los microorganismos. Al mismo tiempo el proceso inflamatorio de la meningitis que recluta citoquinas también influye en el aumento del lactato al favorecer una invasión neutrofílica en el espacio subaracnoideo [2]. De igual manera en Argentina durante 4 años en el cual usaron los niveles de ácido láctico para el diagnóstico de meningitis

bacteriana posterior a una neurocirugía (MBPN), tomando como niveles positivos de ácido láctico $\geq 4\text{mmol/L}$. Durante el periodo de estudio se realizaron 2718 neurocirugías, de los cuales se obtuvieron 79 muestras de LCR por sospecha de meningitis bacteriana postneurocirugía, de estos 26 pacientes presentaban MBPN (33%), 7 pacientes tenían presunta MBPN (9%) Y 46 no presentaban MBPN. Donde el 65% de la población correspondía al sexo masculino. Los niveles de lactato fueron significativamente más altos en los pacientes que tenían MBPN que en los pacientes que no presentaban MBPN (8.0mmol/L vs 2.8mmol/L). En el Hospital Universitario de Lausanne se llevó a cabo un estudio que inicio en noviembre del 2005 a octubre del 2008 en 111 pacientes donde se seleccionaron 61 para comparar los niveles de lactato entre meningitis bacteriana y meningitis viral donde el resultado final mostro concentraciones de 13mmol/L en meningitis bacteriana vs 2.3mmol/L en meningitis viral, no encontraron relación entre los niveles de lactato y los inicios de los síntomas, la admisión de al hospital y suministro de antibióticos [49].

6. HIPÓTESIS

Los niveles de lactato en líquido cefalorraquídeo mayores de 3.5 mmol/L se relacionan con la aparición de meningitis bacteriana.

Tabla 1. Operacionalización de Variables

VARIABLES	DEFINICION	SUBVARIABLE	INDICADOR	NIVEL DE MEDICION	
FACTORES SOCIO-DEMOGRAFICOS	Características distintivas de una población la cual Proporcionando una base informativa para el diagnóstico de la realidad de la comunidad.	Identificación	Documento de identificación.	Nominal	
		Edad	Años cumplidos del paciente	Razón	
		Sexo	Masculino	Nominal	
			Femenino		
		Lugar De Procedencia	Ciudad de procedencia del paciente (municipio, vereda, departamento)	Nominal	
		Estrato	Clasificación de los inmuebles residenciales que deben recibir servicios públicos en Colombia el cual se clasifica de 1 a 6 según el DANE.	Razón	
		Seguridad Social	Sin seguridad, subsidiado, Contributivo, prepagada, régimen especial.	Nominal	
Ocupación	Actividad a la que se dedica cotidianamente el paciente.	Nominal			
CLINICAS	relación entre los signos y síntomas que se presentan en una determinada enfermedad los cuales ayudan al diagnóstico	Fiebre	> O Igual A 38.3°C	SI	Intervalo
			NO		
		Signos Meníngeos	SI	Nominal	
			NO		
		Cefalea	SI	Nominal	
			NO		
		Inestabilidad Hemodinámica	SI	Nominal	
NO					
Diagnóstico De Egreso	Diagnostico final con el que el paciente es dada de alta al final del proceso	Nominal			
Mortalidad	Número de pacientes que murieron / el tiempo de hospitalización	Nominal			
LABORATORIO	Procedimientos de laboratorio clínico o imagenología que busca confirmar o aclarar un diagnóstico médico, antes o durante el tratamiento de una patología.	Niveles De Lactato	Resultado obtenido de los valores de lactato tomado en el laboratorio en mg/dL	Ordinal	
		Cantidad Leucocitos	Resultado obtenido de los valores de Leucocitos tomado en el laboratorio por ml	Intervalo	
		Nivel De Proteína C Reactiva (Pcr)	Resultado obtenido de los valores de PCR Tomado en el laboratorio	Intervalo	
		Aislamiento Bacteriano	SI	Nominal	
			NO		
		Lcr	Cantidad De Leucocitos En Lcr	Resultado obtenido en el análisis de LCR por el laboratorio	Razón
			Cantidad De Neutrófilos En Lcr	Resultado obtenido en el análisis de LCR por el laboratorio	Razón
Cantidad De Linfocitos En Lcr	Resultado obtenido en el análisis de LCR por el laboratorio		Razón		

		Nivel De Glucosa	Resultado obtenido en el análisis de LCR por el laboratorio en mg/dL	Razón
		Cantidad De Proteínas	Resultado obtenido en el análisis de LCR por el laboratorio mg/dL	Razón
		Valor De Presión De Apertura	Resultado obtenido durante la Punción Lumbar en cm H2O	Razón
		Aspecto	TURBIO	Nominal
			TRANSPARENTE	
		Gram	SI	Nominal
			NO	
		Valor De Reacción De Cadena De Polimerasa	Resultado obtenido en el análisis de LCR por el laboratorio	Razón
		Niveles De Lactato	Resultado obtenido en el análisis de LCR por el laboratorio	Razón

7. DISEÑO METODOLÓGICO

7.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo prospectivo de serie de casos, centrado en la descripción y caracterización del LLCR en sospecha de neuroinfección, desde enero de 2017 hasta mayo de 2018.

El estudio se inicia desde enero del 2018 tomando como caso cada paciente que ingrese al servicio de urgencias con sospecha de neuroinfección hasta mayo del mismo año, siendo así un estudio prospectivo, los pacientes que sean incluidos en el estudio no serán intervenidos por parte de los investigadores; la información se tomará de sus historias clínicas y la punción lumbar será un requisito para el diagnóstico de neuroinfección la cual será realizada por el personal capacitado dentro de la institución. La cantidad de pacientes no será mayor a 10 durante el estudio convirtiéndolo en una serie de casos.

7.2 UBICACIÓN DEL ESTUDIO:

Servicio de urgencias de medicina interna del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva-Huila

7.3 POBLACIÓN

Historias clínicas de los 5 pacientes mayores de 14 años que ingresan con sospecha de neuroinfección al servicio de urgencias del servicio de medicina interna del hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo en periodo comprendido entre febrero y mayo del 2018

7.4 TECNICA DE RECOLECCION DE DATOS

Se realizó una revisión documental de las historias clínicas de los 5 pacientes que ingresaron con sospecha de neuroinfección al servicio de urgencias de medicina interna del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Huila. Ingresando al sistema de Índigo Crystal del hospital, durante el periodo comprendido entre febrero y mayo del 2018.

7.5 PROCEDIMIENTO

Una vez obtenidos los permisos pertinentes por parte del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo tras la aprobación del proyecto, se dispuso a hablar con el personal médico encargado del servicio de medicina interna en urgencias (médicos-residentes e internos) para que, por medio de redes sociales y telefonía móvil, se nos comunicara la llegada de pacientes con sospecha de neuroinfección. Previo a la realización de la punción lumbar diagnóstica los médicos encargados hicieron firmar el consentimiento informado indicado. Se le explicó al paciente el contenido del estudio y se preguntó si autorizaba su participación en este para el manejo de la información requerida, aclarando que esto se haría de manera confidencial; a cargo de los investigadores estuvo la consecución de la aceptación de participación en el estudio, sustentado también por el consentimiento/asentimiento informado para tal fin.

Una vez obtenidas las autorizaciones y procesados los exámenes en el laboratorio del hospital, ingresamos al sistema INDIGO con un usuario y contraseña que fue suministrado por el hospital para la obtención de la historia clínica; ingresamos al programa en línea “*labcore*” con el usuario y contraseña requerido para esto, obteniendo los resultados de las pruebas de laboratorio (hemograma y análisis de LCR). Toda la información fue extraída y almacenada en memoria USB para su transcripción hacia el instrumento; posteriormente se tabuló en una base de datos en EXCEL 2013 para su ulterior análisis estadístico e interpretación de resultados; al mismo tiempo se realizó un resumen de cada uno de los casos, con el fin de describir las variables representativas que modificaron los valores de LLCR.

Para el estudio Se llevó a cabo una revisión documental de las historias clínicas de los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias con sospecha de neuroinfección, a quienes se les practicó punción lumbar diagnóstica, y donde se determinó adicionalmente niveles de lactato en el LCR, utilizando la máquina de gases “cobas b 221 serie 19646 roche” disponible en el servicio de urgencias la cual utiliza un método amperométrico usando dióxido de carbono a 350 mV. Los pacientes solo fueron tomados en cuenta una vez accedieron a participar del estudio tras el diligenciamiento de consentimiento, o asentimiento informado para el caso de los menores de edad.

Mediante un formulario ya establecido por los investigadores y debidamente validado por medio de prueba piloto con las variables sociodemográficas, clínicas, y de laboratorio de interés (ver instrumento), fue recogida la información requerida para su posterior tabulación y análisis.

7.6 INSTRUMENTO

El instrumento fue diseñado por los investigadores, teniendo en cuenta la operacionalización de variables. La validación del instrumento para la recolección de datos se realizó por medio del diligenciamiento del mismo por parte de los investigadores posterior a la revisión de las historias clínicas de los 5 pacientes que ingresaron con sospecha de neuroinfección al servicio de urgencias de medicina interna del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo De Neiva. Huila en el periodo comprendido entre febrero y mayo del 2018. (VER ANEXO 1)

7.7 PLAN DE TABULACION Y ANALISIS DE LOS DATOS

Una vez revisadas las historias clínicas, los exámenes de laboratorio del LCR, validar la existencia de las variables requeridas las cuales están divididas según datos sociodemográficos, clínicos y de laboratorio para cada historia clínica y haber realizado la síntesis de las mismas; se realizará un análisis descriptivo incorporando dicha información en una matriz creada en Microsoft Excel 2016 y se procesan en el programa estadístico SPSS versión 23, con el cual se generarán estadísticas descriptivas (frecuencias absolutas y relativas) para las variables cualitativas, medidas de tendencia central, y medidas de dispersión para las variables cuantitativas.

7.8 CONSIDERACIONES ETICAS

Para efectos de la presente investigación, se tendrá en cuenta la aprobación por parte del comité de Bioética del hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo a la cual pertenecen los investigadores y la reglamentación vigente establecida en la resolución 008430 de 1993, con lo cual se considera este trabajo como sin riesgo para los participantes (artículo 11, literal a, res. 008430 min. Protección Social), ya que este estudio se realizará con técnicas y métodos de investigación documental prospectivo y se realizará intervención de mínimo riesgo, por lo cual se le informaran los riesgos y beneficios respectivos, se les hará firmar un consentimiento informado tanto para la toma de la muestra como para la participación del estudio.

En el estudio no se incluyen poblaciones especiales o vulnerables, solo se incluirán mayores de 14 años edad; de cualquier sexo, raza o estrato socioeconómico y que cursen con sospecha clínica de neuroinfección.

Los investigadores declaran no tener conflictos de intereses y no haber recibido ningún tipo de sanción ética o disciplinaria en ejercicio de su profesión. Las consideraciones éticas que guiaron el desarrollo de este proyecto son coherentes con la Declaración de Helsinki y la Resolución No. 008430 del Ministerio de Salud de Colombia. Adicionalmente, los autores de este estudio se rigen por los acuerdos de propiedad intelectual del Grupo Vancouver y la normatividad nacional vigente. Por esta razón, se buscará garantizar la confidencialidad de la información suministrada y la toma de las medidas tendientes a cumplir con este aspecto, por parte de las personas que puedan conocer de ella en las diferentes etapas de la investigación. En este sentido, los investigadores firmarán un documento, en el cual quedará establecido su compromiso de acatar los principios éticos definidos en el protocolo. De igual forma se tomarán las medidas pertinentes para garantizar la confidencialidad de los datos tanto al momento de almacenar la información como de la publicación de los resultados de esta investigación.

8. ANALISIS DE LOS RESULTADOS

8.1 CASO 1

Paciente masculino de 71 años procedente de la ciudad de Neiva, quien labora como agente de ventas, consultó el 6 de febrero del 2018 al servicio de urgencias del hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo con un cuadro clínico consistente en afasia asociada edema palpebral derecho y secreción purulenta del ojo izquierdo. Como antecedentes de importancia el paciente cursa con diabetes mellitus tipo II sin adherencia al tratamiento, al ingreso con cifras de hipertensión arterial, resto de signos vitales sin alteraciones, y glicemia de 513 mg/dl. Por cuadro clínico y comorbilidad se sospechó que el paciente estaba cursando con un episodio de herpes varicela zoster facial e inician tratamiento con Aciclovir, durante su evolución se presentó cefalea con fiebre por lo que realizan TAC el día de ingreso, sin hallazgos de lesiones aparentes. Durante su estancia el paciente presentó alteración del estado de conciencia, picos febriles y cefalea, lo cual indujo a la sospecha de neuroinfección por posible foco en piel; se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro y se solicitó realizar punción lumbar la cual se efectuó el día siguiente cuyos resultados obtenidos fueron: color amarillo, aspecto turbio, coagulación negativa, leucocitos 23 mm^3 , 46% neutrófilos, linfocitos 54%, glucosa 12,25mg/dl, proteínas 247,41mg/dl, GRAM negativo, panel meningitis/encefalitis: positivo para varicela zoster, y los niveles de lactato en LCR obtenidos fueron de 6,9mmol/L.

8.2 CASO 2

Paciente masculino de 15 años procedente del municipio de Palestina, quien no declara ocupación, acude al servicio de urgencias del hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo el 8 de febrero de 2018 remitido de Palestina con un cuadro clínico de 10 días consistente en fiebre no cuantificada, escalofrío y cefalea pulsátil de una intensidad de 8/10 en la escala análoga del dolor concomitante presentó episodios eméticos al ingreso se encuentra asténico, adinámico, y taquicárdico; por lo que se decide hospitalizar. Durante su estancia presenta alteración del estado de conciencia, cefalea con signos de alarma, sin presencia de signos meníngeos; inician manejo con antibiótico empírico y deciden realizar paraclínicos de extensión donde solicitan tomografía sin evidenciar cambios y solicitan el día 9/02/2018 realizar punción lumbar con hallazgo de LCR Incoloro, no leucocitos, glucosa 63 mg/dl, proteínas 21 mg/dl; examen KOH, tinta china, BK, y Gram con resultados negativos, análisis del LLCR fue de 1.13mmol/L.

8.3 CASO 3

Paciente femenina de 44 años quien no declara ocupación, procedente de la ciudad de Neiva consulta el día 07 de marzo del 2018 al servicio de urgencias del hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo por un cuadro clínico de 48 horas de evolución consistente en cefalea intensa, asociada a náuseas, emesis y fiebre, sin alteración de la marcha o sensibilidad en extremidades. Como antecedentes de importancia la paciente presenta Púrpura trombocitopénica idiopática y esplenectomía realizada hace 12 años. Al ingreso presenta signos vitales dentro del rango normal. Se sospecha neuroinfección por estado de inmunosupresión de la paciente por antecedente referido, por lo que deciden dejar en observación para tomar paraclínicos e iniciar tratamiento empírico con antibiótico vancomicina 1 gramo cada 12 horas y ceftriaxona 2 gramos cada 12 horas, se realizó una punción lumbar el 08/03/2018 obteniendo líquido de aspecto ligeramente turbio, con presión de apertura de 31 cm H₂O. glicemia central: 202.85mg/dl, color: xantocromico aspecto: turbio, coagulación: negativo, recuento de leucocitos: 3 mm³, neutrófilos: 100 %, recuento de hematíes: 56 mm³, hematíes frescos: 100 %, glucosa: resultado "bajo" proteínas: 663.92 mg/dl, latex positivo para *S. Pneumoniae*, el análisis del lactato en líquido cefalorraquídeo fue de 16.6 mmol/L por lo que se da como diagnóstico final Meningitis Bacteriana neumocócica, continuando con tratamiento antibiótico instaurado para dar finalmente egreso.

8.4 CASO 4

Paciente femenina de 22 años de edad, procedente de la ciudad de Neiva, quien no declara ocupación, acude el 22 de abril del 2018 al servicio de urgencias del hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo por presentar un cuadro clínico de 4 días de evolución consistente en malestar general, mialgias, artralgias, cefalea holocraneana y fiebre que fue manejada en primer nivel con amoxicilina vía oral y analgesia, al examen físico se evidencia importante rigidez nuchal sin otros signos ni sintomatología asociados, al ingreso presentó taquicardia y taquipnea sin otras alteraciones, por clínica de la paciente y al no observar mejoría con tratamiento recibido sospechan neuroinfección por lo que deciden realizar exámenes de extensión, donde se efectúa una punción lumbar el 23/04/2018 cuyo resultado fue: citoquímico de LCR incoloro, transparente, presión de apertura 36cm H₂O, coagulación negativa, leucos 0, hematíes 0, glucosa 63.40 mg/dl, proteínas 20.89 mg/dl. KOH en LCR: negativo. Tinta china y Baciloscopia en LCR: negativos Gram en LCR: negativo, análisis de lactato en líquido cefalorraquídeo fue de 1,88mmol/L que no sugiere que la paciente estuviera cursando con un cuadro clínica de meningitis bacteriana, pero al realizarse la

interconsulta con neurología el día 23/04/2018 en la tarde quien considera que la paciente cursa con un cuadro de meningitis bacteriana parcialmente tratada.

8.5 CASO 5

Paciente masculino de 82 años de edad procedente de la ciudad de Neiva, quien no declara ocupación, consulta el 10 de mayo de 2018 al servicio de urgencias del hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo por presentar un cuadro clínico de 12 horas de evolución consistente en bradipsiquia y bradilalia, signos vitales de ingreso dentro del rango normal, por deterioro progresivo del estado neurológico se considera la sospecha de neuroinfección y se ordena realizar tomografía para descartar lesiones ocupantes de espacio, las cuales fueron evidenciadas en esta, deciden iniciar tratamiento empírico con antibióticos y se le solicita el día 10/05/20018 realizar una punción lumbar la cual se efectúa el 11/05/2018 donde se evidencia, citoquímico color: incoloro aspecto: transparente coagulación: negativa recuento de leucocitos: 1 mm³ neutrófilos: 100 % recuento de hematíes: 0 mm³ glucosa: 83.01 mg/dl proteínas: 72.60 mg/dl látex criptococo, serología VDRL, gram, KOH y tinta china negativos, se realiza en análisis del lactato en líquido cefalorraquídeo obteniendo un valor de 1,47mmol/L siendo bajo para el diagnóstico de infección bacteriana. Se da diagnóstico final de delirium no superpuesto.

Tabla 2: Relación de los Casos Clínicos

Características	Edad	Sexo	Fiebre	Signos Meníngenos	Cefalea	Diagnóstico De Egreso	Leucocitos Mm ³	Glucosa Mg/Dl	Proteína Mg/Dl	Lactato Mmol/L
CASO 1	71	M		X	X	Encefalitis varicela zoster	23	12,5	247,41	6.9
CASO 2	15	M	x		X	Síndrome febril	0	63,5	21,8	1.13
CASO 3	44	F	X		X	Meningitis neumocócica	3	Bajo	663.92	16.6
CASO 4	22	F	X	X	X	Meningitis bacteriana parcialmente tratada	3	63.40	20,89	1,88
CASO 5	82	M	X			Delirio no superpuesto a un cuadro de demencia	1	83,01	72,6	1,47

De los 5 casos registrados hubo 3 hombres y 2 mujeres con edades de 15 a 82 años, entre las características clínicas encontradas la fiebre y la cefalea fueron los

hallazgos predominantes y solo en 2 casos se encontraron signos meníngeos; el caso 4 fue el único que cumplió todas estas condiciones y en 3 casos se dio como diagnóstico final una neuroinfección. Con respecto a los parámetros evaluados en el líquido cefalorraquídeo, se observaron niveles de glucosa entre 11.25 y 83.01 mg/dL (se reportó en el registro médico de 1 caso: “bajo nivel de glucosa”), proteínas de 21.8 a 663,92 mg/dL teniendo el valor más alto el caso con diagnóstico de meningitis neumocócica, seguido de la encefalitis por varicela zoster con 247,41 mg/dL, recuentos celulares bajos de 0 a 3 leucocitos por mm³ excepto en el caso con diagnóstico de encefalitis por varicela zoster con 23 leucocitos por mm³. Finalmente, para el examen del LLCR se obtuvieron valores de 16.6 mmol/L para el caso de meningitis neumocócica, 6.9 mmol/L para la encefalitis por varicela Zoster y 1.88mmol/L en el caso de la meningitis bacteriana parcialmente tratada y menos de 1.9 mmol/L en los demás casos.

9. DISCUSION DE RESULTADOS

Distintos estudios realizados [2,13,14] concluyen que la meningitis bacteriana presenta un aumento significativo de LLCR con valores desde 3.5 mmol/L en comparación a otras condiciones de neuroinfección tal como se logró evidenciar en esta investigación, donde el caso diagnosticado con meningitis neumocócica presentó valores de 16.6 mmol/L. Por otra parte, el caso diagnosticado con varicela zoster presento un nivel de 6.9 mmol/L en contraste con lo descrito por Buch et al. donde se encontró que las meningitis de origen viral y encefalitis arrojaban valores de LLCR entre 1.8 – 3 mmol/L. Adicionalmente, en discordancia a lo que determinaron Slack et al sobre los valores del LLCR, donde postularon que estos aumentaban también en relación directamente proporcional con la edad, no se observa en este caso dicho comportamiento [4]

En cuanto al caso de la meningitis bacteriana parcialmente tratada se halló un valor de LLCR de 1.88 mmol/L información relacionada con el metaanálisis realizado por Ken Sakushima et al. [5] donde se afirma que disminuye la sensibilidad de la prueba de LLCR para el diagnóstico de MB que han sido previamente tratadas; sin embargo, recientemente Buch et al. [50] en un estudio prospectivo observacional que conto con 176 personas de los cuales 51 fueron diagnosticados con meningitis bacteriana, determinaron que el tratamiento antibiótico previo a la punción lumbar no tenía un efecto significativo en los resultados obtenidos.

Aunque la meningitis es descrita con una triada clásica de presentación que consiste en signos meníngeos, fiebre y cefalea, [51] en la presente se observó que solo en uno de los dos casos diagnosticados con meningitis estuvo presente la totalidad de ellos, siendo esta la presentación más común de la patología.

Hasta el momento no se ha descrito el método amperométrico como mecanismo para medición del LLCR como lo fue en este caso. Es de notar, que en Uganda se describió el uso de un analizador de lactato portable no convencional que utiliza un método fotométrico para la determinación de su valor, donde se demostró una vez más su buen rendimiento para descartar la patología de MB con valores <3.75 mmol/L y un valor diagnóstico de 7,7mmol/L que arrojó una sensibilidad de 88% y especificidad del 90% [52]

Entre las limitaciones que presentó el estudio fueron: el corto periodo de investigación, la ausencia de confirmación diagnóstica en la totalidad de los pacientes, por medio de cultivos de LCR considerado como el gold standard para

meningitis bacteriana, la naturaleza del estudio netamente descriptiva y la limitada población que no permite extrapolar los resultados.

Se han establecido recomendaciones para que cada centro hospitalario establezca los puntos de corte dependiendo de las técnicas y procedimientos que realice su laboratorio para el diagnóstico de MB con el examen de LLCR.

10. CONCLUSIONES

Los niveles de LLCR en pacientes que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo con sospecha de neuroinfección oscilaron entre 1.13 mmol/L – 16.6 mmol/L.

Los niveles de LLCR más altos se encontraron en los pacientes en quienes se diagnosticó neuroinfección, exceptuando aquel en quien se había establecido terapia antibiótica previa.

Solo en uno de los dos casos diagnosticados con meningitis de origen bacteriano se presentó la triada de cefalea, fiebre y signos meníngeos haciendo más difícil establecer el diagnóstico.

11. RECOMENDACIONES

Se requiere de estudios que abarquen con mayor profundidad esta temática en nuestra población y de validación de distintos métodos de medición. Así mismo de un periodo prolongado para poder obtener una muestra significativa que permita comparar los resultados con las investigaciones ya realizadas de manera más global pues al no contar con el número de pacientes suficientes no podemos establecer un punto de corte y definir este examen como rutinario para el diagnóstico de meningitis bacteriana en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Chen Z, Wang Y, Zeng A, Chen L, Wu R, Chen B, Chen M, Bo J, Zhang H, Pen Q, Lu J, Meng QH. The clinical diagnostic significance of cerebrospinal fluid D-lactate for bacterial meningitis. *Clin Chim Acta*. 2012 Oct 9;413(19-20):1512-5.
2. Abro AH, Abdou AS, Ustadi AM, Saleh AA, Younis NJ, Doleh WF. CSF lactate level: a useful diagnostic tool to differentiate acute bacterial and viral meningitis. *J Pak Med Assoc*. 2009 Aug;59(8):508-11
3. Lagi F , Bartalesi F , Pecile P ³ , Biagioli T ⁴ , Caldini AL ⁴ , Fanelli A et al. Proposal for a New Score-Based Approach To Improve Efficiency of Diagnostic Laboratory Workflow for Acute Bacterial Meningitis in Adults. *J Clin Microbiol*. 2016 Jul;54(7):1851-1854.
4. Killian JA. Lactic acid of normal and pathological spinal fluids. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1925;23:255–7.
5. Nguyen T Huy, Nguyen TH Thao, Doan TN Diep, Mihoko Kikuchi, Javier Zamora⁵, Kenji Hirayama. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2010; 14 (6)
6. Genton B¹, Berger JP. Cerebrospinal fluid lactate in 78 cases of adult meningitis. *Intensive Care Med*. 1990;16(3):196-200.
7. Kleine TO¹, Zwerenz P, Zöfel P, Shiratori K. New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). *Brain Res Bull*. 2003 Aug 15;61(3):287-97
8. Lannigan R , MacDonald MA , Marrie TJ , Haldane EV . Evaluation of cerebrospinal fluid lactic acid levels as an aid in differential diagnosis of bacterial and viral meningitis in adults. *J Clin Microbiol*. 1980 Apr;11(4):324-7
9. A. Andany et All. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion*. Epub, pp. 7:76-100, Junio 2014.
10. Sumanth Kumar A S, Sahu BP, Kumar A. Prognostic value of cerebrospinal fluid lactate in meningitis in postoperative neurosurgical patients. *Neurol India* 2018; 66:722-5.
11. Chen Z, Wang Y, Zeng A, Chen L, Wu R, Chen B, et al. The clinical diagnostic significance of cerebrospinal fluid D-lactate for bacterial meningitis. *Clin Chim Acta*. 2012 Oct 9;413(19-20):1512-5.
12. Allan R Tunkel. Clinical Features and Diagnosis of Acute Bacterial Meningitis in Adults. *UpTo Date* agosto 2016.
13. Huy NT, Thao NT, Diep DT, Kikuchi M, Zamora J, Hirayama K. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2010;14(6):R240.
14. Sally D Slack, Paul Turley , Victoria Allgar , Ian B Holbrook. Cerebrospinal fluid lactate: measurement of an adult reference interval. *Sage.Journal*. June 2.2015. vol.53.
15. Nahid Khosroshahi, Parastoo Alizadeh, Mehdi Khosravi, Peyman Salamati, kamyar kamrani. Spinal Fluid Lactate Dehydrogenase Level Differentiates

- between Structural and Metabolic Etiologies of Altered Mental Status in Children. *ran J Child Neurol*. 2015 Winter; 9(1): 31–36
16. Abro AH , Abdou AS , Ustadi AM , Saleh AA , Younis NJ , Doleh WF . CSF lactate level: a useful diagnostic tool to differentiate acute bacterial and viral meningitis. *JPMA*. 01 Aug 2009, 59(8):508-511.
 17. Kling DE, Cavicchio AJ, Sollinger CA, Madoff LC, Schnitzer JJ, Kinane TB. Lactic acid is a potential virulence factor for group B Streptococcus. *Microb Pathog*. 2009 Jan;46(1):43-52.
 18. Youran Li, Guojun Zhang, Ruimin Ma, Yamei Du, Limin Zhang, et al. The diagnostic value of cerebrospinal fluids procalcitonin and lactate for the differential diagnosis of post-neurosurgical bacterial meningitis and aseptic meningitis. *Clinical Biochemistry*. Vol 48, January 2015, Pag 50-54.
 19. Chen Z, Wang Y, Zeng A, Chen L, Wu R, Chen B, et al. The clinical diagnostic significance of cerebrospinal fluid D-lactate for bacterial meningitis. *Clin Chim Acta*. 2012 Oct 9;413(19-20):1512-5.
 20. Shayne Mason, corresponding author Carolus J. Reinecke, Willem Kulik, Arno van Cruchten, Regan Solomons, and A. Marceline Tutu van Furth. Cerebrospinal fluid in tuberculous meningitis exhibits only the L-enantiomer of lactic acid. *BMC Infect Dis*. 2016; 16: 251
 21. A. Majwala, R. Burke, W. Patterson, R. Pinkerton, C. Muzoora, A. Wilson, C. Moore. Handheld Point-of-Care Cerebrospinal Fluid Lactate Testing Predicts. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 88(1) , p. 127–131, 2013.
 22. A. Abro, S. Abdou ,A. Ustadi AM, A. Saleh AA, N.Younis ,W. Doleh. CSF lactate level: a useful diagnostic tool to differentiate acute bacterial and viral meningitis,» *J Pak Med Assoc*, 2009
 23. S. Slack, P.Turley, V. Allgar, I. Holbrook. Cerebrospinal fluid lactate: measurement of a reference interval in adults. *Annals of Clinical Biochemistry*, 22 mayo 2015.
 24. F. Poulsen, M. Schulz, A. Jacobsen, B. Andersen. Bedside Evaluation of Cerebral Energy Metabolism in Severe Community-Acquired Bacterial Meningitis. *Neurocritical Care society*, 2014
 25. Lagi F, Bartalesi F, Pecile P, Biagioli T, Caldini AL, Fanelli A. Proposal for a New Score-Based Approach To Improve Efficiency of Diagnostic Laboratory Workflow for Acute Bacterial Meningitis in Adults. *J Clin Microbiol*. 2016 Jul;54(7):1851-1854.
 26. P. Guevara Ramírez, R. Díaz García, A. Galán Ortega, E. Guillén Campuzano, S. Malumbres, J.L. Marín Soria, et all. Lactato: utilidad clínica y recomendaciones para su medición. *Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular*. SEQC 2010
 27. V. Parasuraman, PhD, Patricia A. Deverka, MD, MS, Michael R. Toscani, PharmD; Hastings Healthcare Group. Estimating the Economic Impact of Viral Meningitis in the United States. *Infect Med*. 2000.
 28. Kumar., Rashmi. Aseptic Meningitis: Diagnosis and Management. *Indian J Pediatr*. 2005.

29. Goldman., Avindra Nath. Meningitis: bacterial, viral, and other. Goldman-Cecil medicine. 2016
30. Claudia Calderón, Rodolfo Dennis. ostos económicos de neumonía adquirida en comunidad, meningitis y bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* en una población adulta que requirió hospitalización en Bogotá. Biomedica. 2014
31. Li Y, Zhang G, Ma R, Du Y, Zhang L, Li F, et al. The diagnostic value of cerebrospinal fluids procalcitonin and lactate for the differential diagnosis of post-neurosurgical bacterial meningitis and aseptic meningitis. Clin Biochem. 2015 Jan;48(1-2):50
32. Lindquist L, Linné T, Hansson LO, Kalin M, Axelsson G. Value of cerebrospinal fluid analysis in the differential diagnosis of meningitis: a study in 710 patients with suspected central nervous system infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1988 Jun;7(3):374-80.
33. Ruiz De Adana Perez. Evaluación del paciente con elevación del lactato deshidrogenasa (idh). Junio 01,2017.
34. A.R. Tunkel. Bacterial meningitis in children older than one month: Treatment and prognosis. Carrie Armsby, Ed. UpToDate. agosto 2016.
35. A. R Tunkel. Treatment of bacterial meningitis caused by specific pathogens in adults. *UpToDate*, 03 abril 2017.
36. D. J Sexton. The neurological complications of bacterial meningitis in adults. *UpToDate*. 01 septiembre 2015.
37. T. R. Harrison. HARRISON PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA, vol. 2, Mexico: McGRW Hill, 2012, p. 3410.
38. center of disease contol and prevention. 2011
39. M. Durand, S. Calderwood, D. Weber, S. Miller, F. Southwick, V.Caviness. Acute Bacterial Meningitis in Adults, 1993.
40. Qaseen. Aseptic meningitis, *Dynamed*, p. Todas, 2017.
41. A. Andany et All. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. Mitochondrion. *Epub*, pp. 7:76-100, Junio 2014.
42. Giulieri, S.; Chapuis-Taillard, C.; Cometta, K. Jatón: A.; Chuard, C.; Hugli, O. CSF lactate for accurate diagnosis of community-acquired. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015
43. J., Garcia-Monco, Acute encephalitis, Neurologia (Barcelona, Spain). 2010. 25:11-7
44. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, Hukkanen V, Marttila R, Kotilainen P Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. Neurology.. . 2006. 66(1):75-80
45. J eross, M. Silink, and D. Dorman. Cerebrospinal fluid lactic acidosis in bacterial. Archives of Disease in Childhood. 1981
46. S. Kameshwar . J, Kumar. «Cerebrospinal fluid lactate: Is it a reliable and valid marker to distinguish between acute bacterial meningitis and aseptic meningitis?,» *Critical care*, 2011.

47. Michael Emmett, MD Harold Szerlip, Causes of lactic acidosis, UpToDate, 2015
48. S. Kameshwar . J, Kumar. «Cerebrospinal fluid lactate: Is it a reliable and valid marker to distinguish between acute bacterial meningitis and aseptic meningitis?,» *Critical care*, 2011.
49. F. McGill, P. Heyderman,, S. Panagiotou, A. Tunkel, T. Solomon, Cerebrospinal fluid lactate: measurement of a reference interval in adults,» *Annals of Clinical Biochemistry*
50. Kristian Buch, Jacob Bodilsen, Andreas Knudsen, Lykke Larsen, Jannik Helweg-Larsen. Cerebrospinal fluid lactate as a marker to differentiate between community-acquired acute bacterial meningitis and aseptic meningitis/encephalitis in adults: a Danish prospective observational cohort study. *Infectious Diseases*, 2018; vol. 0. NO. 0, 1–8
51. Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler, meningitis encephalitis, absceso cerebral y empyema. En edicion: T.R.Harrison. Harrison Principios de Medicina Interna. Edición 18a, Cmgrawhill. 2012. Pag 3410-3433.
52. Albert Majwala, Rebecca Burke, William Patterson, Relana Pinkerton, Conrad Muzoora, L. Anthony Wilson, and Christopher C. Moore. Handheld Point-of-Care Cerebrospinal Fluid Lactate Testing Predicts Bacterial Meningitis in Uganda. *Am J Trop Med Hyg*. 2013 Jan 9; 88(1): 127–131.

ANEXOS

Anexo A. Instrumento

FACTORES SOCIODEMOGRAFICOS

Edad Sexo Procedencia Estrato
Seguridad Social Ocupación

VARIABLES CLINICAS

Fiebre Cefalea Signos Menígeos Mortalidad
Inestabilidad Hemodinámica Diagnóstico De Egreso

LABORATORIO DE SANGRE

Cultivo #Leucocitos Valor Pcr #Lactato
Germen

LABORATORIO LCR

#Leucocitos #Neutrófilos #Linfocitos Glucosa
Proteínas Presión De Apertura Gram
#Pcr #Lactato

Instrumento para recolección de información:

El instrumento se diseñó por los investigadores teniendo en cuenta las variables. La validación de dicho instrumento se realizó por los mismo teniendo en cuenta el número de casos obtenidos.

Anexo B. CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	MAY 2017	JUN 2017	JUL 2017	AGO 2017	SEP 2017	OCT 2017	NOV 2017	DIC 2017	ENE 2018	FEB 2018	MAR 2018	ABR 2018	MAY 2018	JUN 2018	
Realización del anteproyecto															
Entrega del resumen del proyecto en formato Colciencias al comité de ética, bioética e investigación del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva y correcciones sugeridas															
Inicio del estudio							30								
Recolección de información a partir de historias clínicas															
Análisis de datos															
Redacción de informe final del proyecto investigativo															
Sustentación del proyecto investigativo															