

Niveles de lactato en líquido cefalorraquídeo y su relación con meningitis bacteriana en pediatría*

Lactate levels in cerebrospinal fluid and its relationship with bacterial meningitis in children

► Daniel Andrés Gennero¹

1. Bioquímico

Especialista en Química Clínica
Especialista en Microbiología
Lic. en Química Farmacéutica
Docente de Posgrado, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba

* Laboratorio General y Especialidades
Hospital de Niños "de la Santísima Trinidad" - Córdoba - Argentina

Resumen

El líquido cefalorraquídeo (LCR) proporciona un sostén mecánico y contribuye al control del medio químico cerebral. La meningitis es la más común de las infecciones que afectan el sistema nervioso central (SNC) y puede progresar rápidamente produciendo un daño cerebral importante. En la meningitis bacteriana (MB) se produce una disminución de la irrigación cerebral, seguida de hipoxia, catabolismo anaeróbico con formación de ácido láctico (AL) y aumento de su nivel en LCR. Con el fin de realizar un diagnóstico precoz se estudiaron los niveles de AL intentando demostrar la importancia de la determinación de este parámetro, correlacionar sus niveles con los de otros componentes y obtener valores límite para diferenciar los distintos grupos en la población pediátrica. Se realizó un estudio prospectivo en el cual se procesaron muestras de pacientes internados y/o atendidos en el servicio de emergencia del Hospital de Niños de Córdoba, Argentina, con sospecha de meningitis. El aumento de los niveles de lactato fue uno de los datos más confiables en el diagnóstico de meningitis bacteriana al ser comparado con el resto de los parámetros estudiados, diferenciándose del grupo control o con encefalitis viral. Los niveles de AL y lactato dehidrogenasa (LD) permitieron observar subpoblaciones según la virulencia del agente causal e intensidad del cuadro patológico en el grupo con MB.

Palabras clave: líquido cefalorraquídeo * lactato * ácido láctico * láctico dehidrogenasa * meningitis bacteriana * meningitis en pediatría * sistema nervioso central

Summary

Cerebrospinal fluid (CSF) provides mechanical support and contributes to the control of the cerebral chemical environment. Meningitis is the most common of the infections that affect the nervous central system and can progress rapidly producing important brain damage. Bacterial meningitis gives rise to a reduction in the irrigation of the brain, followed by hypoxia, anaerobic catabolism with the formation of lactic acid (LA) and increase in its level in cerebrospinal fluid. In order to carry out an earlier diagnosis,

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana
Incorporada al Chemical Abstract Service.
Código bibliográfico: ABCLDL.
ISSN 0325-2957
ISSN 1851-6114 en línea
ISSN 1852-396X (CD-ROM)

lactic acid levels were studied, trying to demonstrate the importance of the determination of this parameter, correlate the levels with those of other components, and obtain limit values to differentiate the different groups in the paediatric population. A prospective study was performed in which samples of patients suspected of having meningitis, who were admitted into hospital and/or attending the emergency service of the Children's Hospital of Cordoba, Argentina were analysed. The increase in the levels of lactate was one of the most reliable pieces of information in the diagnosis of BM, comparing it with the rest of the parameters studied and differentiating it from the control group or with viral encephalitis. The levels of LA and lactate dehydrogenase (LD) enabled the observation of subpopulations according to the virulence of the causal agent and the intensity of the pathological manifestations in the BM group.

Key Words: *cerebrospinal fluid * lactate * lactic acid * lactic dehydrogenase * bacterial meningitis * paediatric meningitis * nervous central system*

Introducción

El cerebro y la médula espinal están recubiertos por una doble membrana denominada meninges. Las membranas que recubren el cerebro se clasifican en interna o piamadre, aracnoides, y otra no elástica, más externa, llamada duramadre. El espacio situado entre piamadre y aracnoides se denomina espacio subaracnoideo y comunica directamente con el sistema ventricular (1).

El líquido cefalorraquídeo (LCR) es producido en los ventrículos por una estructura especializada llamada plexo coroideo. Se origina en los ventrículos laterales y se absorbe a nivel de las vellosidades y granulaciones aracnoideas. Cualquier situación de bloqueo conducirá a una hidrocefalia. Este líquido particular proporciona un sostén mecánico para el cerebro, contribuye a la remoción de productos metabólicos o de desecho y al transporte de compuestos biológicamente activos que podrían funcionar como mensajeros químicos (2).

El compartimiento líquido extracelular (CLE) del cerebro se encuentra en comunicación relativamente libre con el LCR, mientras que existe una barrera que lo separa de la sangre capilar. La barrera hematoencefálica (BHE) es una barrera fisiológica que separa el cerebro y el LCR de sustancias presentes en la sangre, determina el acceso de antibióticos al cerebro y meninges y contribuye al delicado control ejercido sobre el medio químico cerebral a pesar de la aparición de cambios simultáneos en la sangre periférica (1).

El metabolismo cerebral es significativamente uno de los más importantes del organismo humano, ya sea en estado de vigilia o durante el sueño y depende enteramente del aporte ininterrumpido de glucosa y oxígeno desde la sangre periférica. Por lo tanto, necesita exclusivamente oxigenación y glicólisis para cubrir sus necesidades energéticas. El tejido cerebral requiere esa energía para diferentes funciones esenciales como mantenimiento de los potenciales de membrana para continuar transmitiendo impulsos y para sin-

teizar nuevos elementos estructurales, ya que en cualquier organismo vivo los componentes estructurales sufren un proceso continuo de degradación y reemplazo. Los mecanismos aeróbicos y anaeróbicos producen adenosín tri fosfato (ATP), con liberación de lactato. Esta liberación se ve incrementada en ciertas patologías como apoplejía (infarto cerebral), tumor del SNC y especialmente en infecciones micóticas y bacterianas (1-3).

La meningitis, en pediatría, es la más común de las infecciones que afectan al SNC y puede progresar rápidamente produciendo un daño cerebral importante. El estudio del LCR es de gran valor en los servicios de urgencia de los hospitales pediátricos para el diagnóstico de las enfermedades del SNC (1) (3). Los elevados índices de morbi-mortalidad presentados por estas infecciones han originado la aparición de técnicas más sensibles y rápidas, aplicables a LCR, para establecer el diagnóstico diferencial en las distintas formas causales de meningoencefalitis con el fin de garantizar una terapéutica adecuada y precoz (4-7). Para explicar la elevación del AL en LCR de las MB se han empleado varias hipótesis, considerando como más probable la que se fundamenta en la observación de una disminución de la irrigación cerebral, que ocurre en diversas agresiones neurológicas con la consiguiente hipoxia, catabolismo anaeróbico y formación de AL liberado en el LCR (3) (8-10).

Con el objetivo de aportar a un diagnóstico precoz de las MB se estudiaron los niveles de AL en LCR tendientes a demostrar la importancia de la determinación de este parámetro, correlacionar sus niveles con otros analitos y establecer valores límite en la población pediátrica estudiado.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio prospectivo durante 12 meses en el cual se analizaron 163 muestras de LCR, de

pacientes internados y/o atendidos en el servicio de emergencia hospitalario con sospecha de meningitis.

Las muestras se obtuvieron por punción lumbar y fueron procesadas en forma inmediata a su recolección.

Los pacientes incluidos presentaron edades entre 6 meses y 9 años, de los cuales 46,3% (74) pertenecieron al sexo femenino y 53,7% (89) al masculino.

La población se dividió en 4 grupos: Control (I) 127 muestras, Purulento Positivo (II) 13 muestras, Purulento Negativo (III) 10 muestras y Viral (IV) 13 muestras (Fig. 1). Para realizar la clasificación en grupos se tuvo en cuenta el estudio del LCR (aspecto, color, coagulación; recuento y morfología celular; concentración de proteínas y glucosa; directo, cultivo e identificación microbiana (11-14).

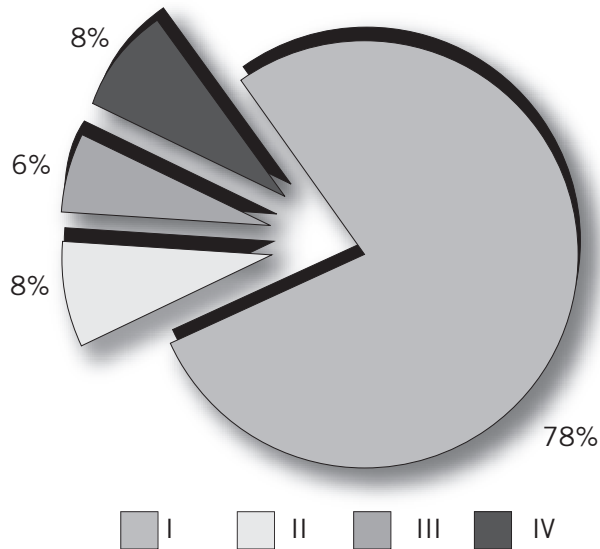


Figura 1. Distribución de los grupos estudiados.

El AL se determinó por método enzimático (lactato oxidasa/peroxidasa – Roche Diagnostics) (15) expresando sus valores en mg/dL y se incluyeron otros parámetros bioquímicos en la investigación (proteínas, glucosa, lactato dehidrogenasa) utilizando metodología automatizada en un sistema analítico Hitachi 912, (Hitachi Ltd., Tokio, Japón). Además, se realizó previamente en cada muestra el recuento celular (Tabla I). El estudio microbiológico se practicó por tinción de Gram, Ziehl Neelsen y Tinta China, cultivo en medios sólidos (agar chocolate y agar sangre de carnero al 5% con incubación en microaerofilia de 48-72 h) y la identificación por métodos convencionales según el microorganismo (16-18). La investigación viral se llevó a cabo por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Los resultados obtenidos fueron procesados estadísticamente con los programas Excel de Microsoft e Infostat, utilizando el *test t* de Student para pequeñas muestras y correlación lineal con cálculo del coeficiente de correlación (R) y ecuación de la recta. Se consideró estadísticamente significativa una probabilidad $p < 0,05$.

Resultados

Los resultados de los casos estudiados permitieron establecer el intervalo de ácido láctico en los pacientes sin infección del SNC (control) con un valor en LCR $\leq 20,8$ mg/dL (Fig. 2).

Se observaron diferencias significativas entre grupos I vs II; I vs III; III vs IV; IIA vs IIB y II vs III como se puede ver en las Tablas II y III. El lactato correlacionó en forma positiva con células, proteínas y LD y en forma negativa con glucosa.

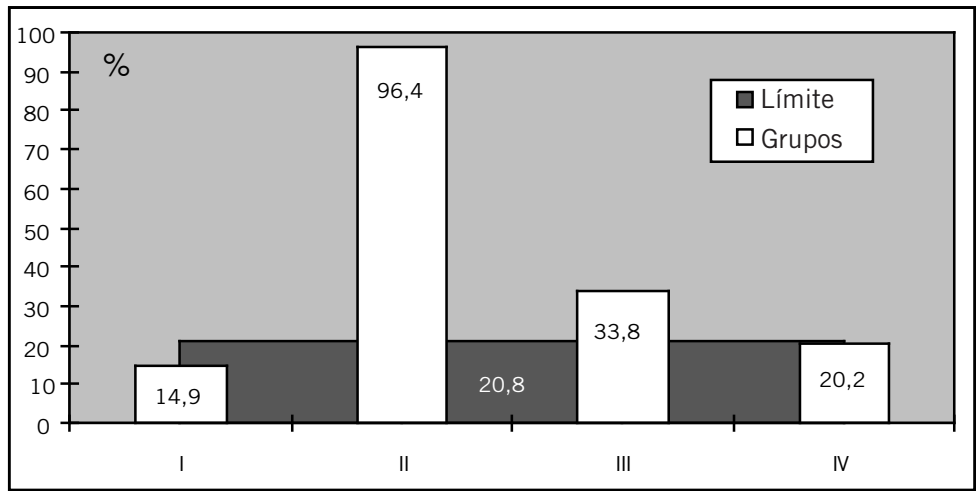
En el grupo II se observaron dos subpoblaciones bien diferenciadas (IIA) AL: $68,6 \pm 10,0$ mg/dL; LD: $98,4 \pm 30,0$ U/L; relación LD/AL: 1,4 y (IIB) AL: $160,9 \pm 6,6$ mg/dL; LD: 670 ± 171 U/L; relación LD/AL: 4,2 (Fig. 3).

Tabla I. Metodología utilizada para la determinación de las variables estudiadas.

Parámetro	Método	Unidad	Marca
Lactato	Enzimático (lactato oxidasa – peroxidasa)	mg/dL	Roche
LD	Cinético – UV (piruvato a lactato)	U/L	Roche
Glucosa	Enzimático (glucosa oxidasa – peroxidasa)	mg/dL	Roche
Proteínas	Cloruro de bencetonio	mg/dL	Roche
Células	Recuento en cámara (Neubauer)	cél/mm ³	Boeco

Fuente: Manuales de Procedimiento - Laboratorio Hospital de Niños de Córdoba - Argentina.

Metodologías con las que se valoraron los diversos analitos del estudio, las cuales han presentado un muy buen desempeño en programas, internos y externos, de control de calidad.



Comparación de los niveles (mg/dL) de cada grupo con el valor límite superior para el grupo control.

Figura 2. Valores promedio de lactato por grupos.

Tabla II. Distribución del nivel de ácido láctico según los grupos de estudio.

Grupo	Lactato mg/dL	DE mg/dL
Grupo I	14,9	2,95
Grupo IIA	68,6	10,0
Grupo IIB	160,9	6,6
Grupo III	33,8	3,05
Grupo IV	20,2	2,80

Fuente: Química Clínica - Laboratorio Hospital de Niños de Córdoba - Argentina,

Concentraciones promedio de cada grupo en el estudio y su desviación estándar (DE). Los valores obtenidos permiten realizar la diferenciación correspondiente y, en el caso del grupo 2, clasificar dos subpoblaciones,

Tabla III. Diferencias entre grupos a través de la concentración del lactato en LCR.

Grupos diferenciados		P
I	II	0,0001
I	III	0,0001
III	IV	0,0001
IIA	IIB	0,0001
II	III	0,0004

Fuente: Química Clínica - Laboratorio Hospital de Niños de Córdoba - Argentina,

Diferencias significativas existentes entre grupos del estudio al evaluar los niveles de ácido láctico en LCR, arrojando valores de probabilidad (p) muy inferiores a lo establecido (0,05) estadísticamente,

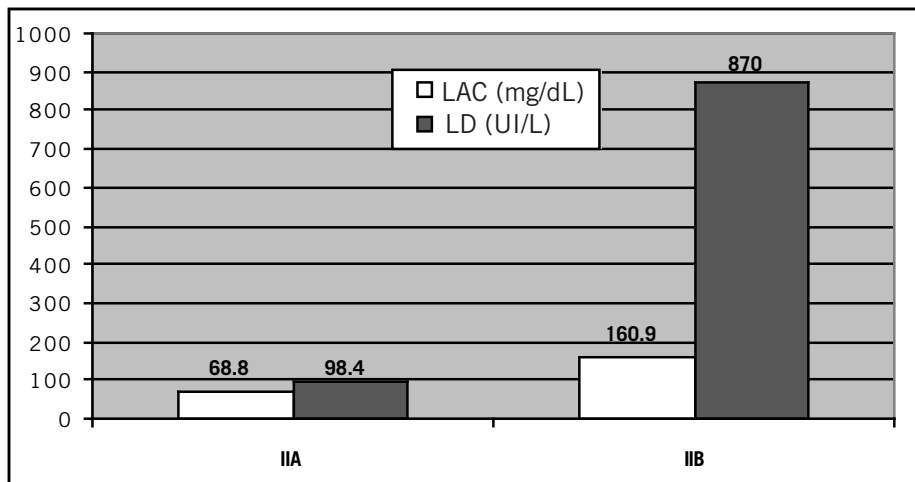


Figura 3. Comparación de lactato y lactato dehidrogenasa entre subgrupos.

Valores de lactato y LD en subpoblaciones del grupo II.

Si bien en ambas se observa un importante incremento, es notorio el gran aumento en el subgrupo B.

Se obtuvieron valores límites para lactato según los grupos, estableciéndose un límite superior de 20,8 mg/dL en el grupo control y un valor límite inferior de 27,7 mg/dL para el grupo de pacientes con meningitis bacteriana (Fig. 4).

Las pruebas de fiabilidad diagnóstica entre los grupos I y II mostraron una sensibilidad del 100%, especificidad 99,2% y valor predictivo positivo de 95,8% (Tabla IV).

Tabla IV. Datos de fiabilidad según niveles de lactato en LCR de pacientes con MB

Indicador	%
Sensibilidad Diagnóstica	100
Especificidad Diagnóstica	99,2
Valor Predictivo Positivo	95,8

Fuente: Química Clínica - Laboratorio Hospital de Niños de Córdoba - Argentina.

Valores obtenidos para sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo indicando, en alta probabilidad, que los niveles elevados de ácido láctico estarían relacionados con el diagnóstico de meningitis bacteriana.

Discusión

Desde hace tiempo se han estudiado los niveles de AL y LD en LCR (19) y se ha demostrado la elevación del

lactato en LCR en diversos estados patológicos, especialmente en MB (20). Luego del estudio realizado se pudo establecer un valor límite superior de AL en LCR de 20,8 mg/dL para el grupo control, aunque a partir de valores de 27,7 mg/dL existe una correlación directa con MB. Se debe prestar mucha atención a valores en la región intermedia (entre 20,8 y 27,7 mg/dL) ya que, asociados con otros indicadores de MB, pueden ser elementos a tener en cuenta como ayuda en el diagnóstico.

El grupo con encefalitis viral no presenta diferencias en los niveles de AL respecto del grupo control pero sí al ser comparado con el grupo de MB. Por lo tanto, valores normales de lactato en LCR no descartan una posible infección viral.

Al analizar la población con MB se observa un incremento importante de AL en LCR. Este aumento de lactato es producido probablemente durante la glicólisis anaeróbica, y el de LD, por la degranulación y destrucción celular. Es notoria la separación de subpoblaciones teniendo en cuenta las diferencias en los incrementos de lactato y LD. Como se puede observar, la relación de LD (IIB/IIA): 7, Lactato (IIB/IIA): 3 y LD/AL (IIB): 5, factores que pueden estar alertando sobre el grado de virulencia de los gérmenes o la intensidad del cuadro patológico en concordancia con los estudios de Lanigan y Kiechie (21) (22).

Los datos de fiabilidad diagnóstica, según los incrementos de ácido láctico en LCR, mostraron buenos indicadores de sensibilidad y especificidad y un alto valor predictivo positivo.

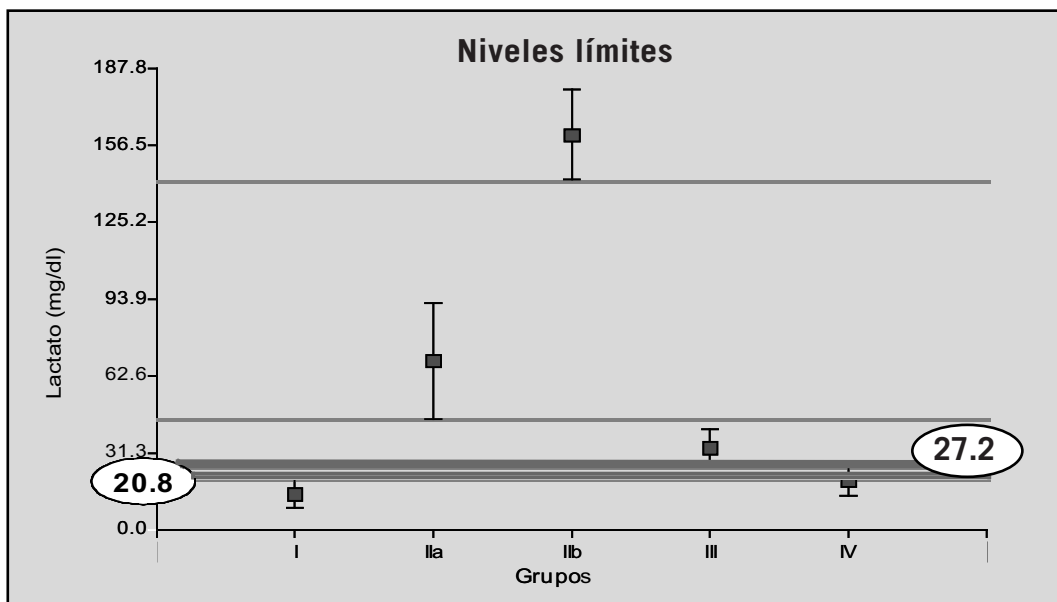


Figura 4. Niveles límite de ácido láctico en LCR de diferentes grupos estudiados.

Conclusiones

El aumento de los niveles de lactato en este estudio fue un importante dato que contribuyó en el diagnóstico de meningitis bacteriana al ser comparado con el resto de los parámetros estudiados.

Los niveles de ácido láctico y de lactato dehidrogenasa permitieron observar subpoblaciones según virulencia del agente causal e intensidad del cuadro patológico en el grupo de meningitis bacteriana.

Los resultados aquí expuestos avalan la sugerencia de incorporar la determinación de lactato en LCR como un procedimiento rutinario en la población pediátrica sospechada de padecer un cuadro de meningitis, ya que aportaría celeridad y certeza al diagnóstico de esta patología.

CORRESPONDENCIA

BIOQ. DANIEL GENNERO
Rondeau 514 11° B – Nueva Córdoba
(5000) CÓRDOBA, Argentina
E-mail: daniel.gennero@cba.gov.ar

Referencias bibliográficas

- Kaplan LA, Pesce AJ. Clinical Chemistry. Theory Analysis and Correlation. 4th ed. St. Louis. Missouri: Ed. Mosby; 2003.
- Gómez GM, Rodríguez MA. Análisis de las cifras de ácido láctico en LCR en pacientes con síndrome neurológico infeccioso. Rev Cub Ped 1988; 60 (2): 109-14.
- Alvarez JR. Evaluación del ácido láctico, calcio, fósforo y magnesio para el diagnóstico diferencial de las meningitis infantiles. Rev Esp Ped 1988; 44 (262): 356-60.
- Hermoso GJ. Actividades del lactato en el LCR en inflamaciones agudas del encéfalo y meninges. Rev Neurol 1978; 6 (27): 197.
- Rodríguez JA. Increased cerebrospinal fluid lactate and early diagnosis of bacterial meningitis. Clin Chem 1979; 25: 809-11.
- Morant A, Díez J, Gimeno CN. Epidemiología de las meningitis producidas por *Haemophilus influenzae* tipo B, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae* en niños de la comunidad valenciana, España. Rev Neurol 1998; 26 (149): 34-7.
- D' Sousa E. Lactic acid concentration in cerebrospinal fluid and differential diagnosis of meningitis. Lancet 1978; 2: 579-80.
- García PJ, Sastre SL, Menéndez C. El ácido láctico en las meningoencefalitis bacterianas. Su valor diagnóstico. Rev Cub Med 1986; 25: 746-51.
- Fischbach TF. Cerebrospinal fluid studies. A Manual of Laboratory & Diagnostic tests. Philadelphia: Raven Press; 1992. p. 245-57.
- Kuhnle HF. Cerebrospinal fluid lactic acid. J Clin Chem 1977; 15: 171.
- Thielman K. Métodos estadísticos. Principios de metodología en bioquímica clínica. La Habana: JCL; 1975. p. 58-63.
- Davidsohn JM. Recursos Estadísticos en el laboratorio clínico. Diagnóstico Clínico por el Laboratorio. La Habana: Científico Técnica; 1985.
- Tilton RC, Balows A, Hohnadel DC. Central Nervous System specimens. Clinical Laboratory Medicine. Philadelphia: Raven Press; 1992.
- Navas Heredia CM, Sinovas Gonzalez I. Determinación de lactato en LCR. Bol Pediatr 2000; 40: 160-5.
- Documentación Roche Diagnostics. Determinación de Lactato. Ref. 11822837, 2006; 1-4.
- Gray LD, Fedorko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev 1992; 5: 130-45.
- Koneman EW. Diagnóstico Microbiológico. 6ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008.
- Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS, Bailey & Scott. Diagnóstico Microbiológico. 11ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2004.
- Knight JA, Dudeck SM. Early (chemical) diagnosis of bacterial meningitis cerebrospinal fluid glucose, lactate, and lactate dehydrogenase compared. Clin Chem 1981; 27 (8): 1431-4.
- Chow SL, Rooney JZ, Cleary MA, Clayton PT. The significance of elevated CSF lactate. Arch Dis Child 2005; 90: 1188-9.
- Lanigan R, Mac Donald MA, Marrie TJ, Vanora E. Evaluation of cerebrospinal fluid lactic acid levels as an aid in differential diagnosis of bacterial and viral meningitis in adults. J Clin Microbiol 1980; 11(4): 324-7.
- Kiechie FL, Kamela MA, Starnes RW. Lactate production by aerobic bacteria grown in cerebrospinal fluid. Clin Chem 1984; 30 (11): 1875-6.

Aceptado para su publicación el 12 de junio de 2009