

# Utilidad del lactato en líquido cefalorraquídeo como biomarcador de meningitis bacteriana

Aleida Celis-Galeano<sup>a,\*</sup>, Sigifredo Ospina-Ospina<sup>a</sup>, Gabriela Becerra-Argote<sup>a</sup>

## Resumen

**Objetivo:** Determinar la utilidad del lactato en líquido cefalorraquídeo como biomarcador de meningitis bacteriana en pacientes atendidos en el Hospital Universitario de San Vicente Fundación en el año 2014.

**Material y método:** Estudio retrospectivo de corte transversal para la evaluación de una prueba diagnóstica, conformado por 103 pacientes con sospecha clínica de meningitis bacteriana y a los cuales se les solicitó: lactato, citoquímico y cultivo bacteriano en líquido cefalorraquídeo durante el año 2014. La meningitis fue clasificada como confirmada, compatible y descartada.

**Resultados:** Se incluyeron 103 pacientes, de los cuales el 69% eran hombres. La edad promedio fue de 37 años (DS  $\pm$  22). La concentración de lactato en líquido cefalorraquídeo fue mayor en los pacientes con meningitis bacteriana confirmada que en aquellos con descartada ( $p < 0,001$ ). Con un punto de corte de 4,0 mmol/L, se obtuvo una sensibilidad de 91% (95% IC 81-100%) y una especificidad de 92% (95% IC 84-99%).

**Discusión:** Se obtuvo una alta sensibilidad y especificidad comparable con estudios previos, mostrando que el lactato en líquido cefalorraquídeo tiene un importante poder discriminatorio para meningitis bacteriana.

**Conclusiones:** El lactato en líquido cefalorraquídeo es un biomarcador rápido, sensible y específico para el diagnóstico de meningitis bacteriana al usar 4,0 mmol/L como valor discriminante.

**Palabras clave:** lactato, líquido cefalorraquídeo, meningitis bacteriana, neurocirugía

## Usefulness of lactate in cerebrospinal fluid as a biomarker of bacterial meningitis

### Abstract

**Objective:** To determine the usefulness of lactate in cerebrospinal fluid as a biomarker of bacterial meningitis in patients treated at the Hospital Universitario de San Vicente Fundación in 2014.

**Material and method:** Retrospective cross-sectional study for the evaluation of a diagnostic test, conformed by 103 patients with clinical suspicion of bacterial meningitis and who were asked for lactate, cytochemistry and bacterial culture in cerebrospinal fluid during 2014. Meningitis was classified as confirmed, compatible and discarded.

**Results:** A total of 103 patients were included, of whom 69% were men. The average age was 37 years (DS  $\pm$  22). The concentration of lactate in cerebrospinal fluid was higher in patients with confirmed bacterial meningitis than in those with discarded ( $p < 0.001$ ). With a cut-off point of 4,0 mmol/L, a sensitivity of 91% was obtained (95% CI 81-100%) and a specificity of 92% (95% CI 84-99%).

**Discussion:** A high sensitivity and specificity was obtained comparable with previous studies, showing that the lactate in cerebrospinal fluid has an important discriminatory power for bacterial meningitis.

**Conclusions:** Lactate in cerebrospinal fluid is a fast, sensitive and specific biomarker for the diagnosis of bacterial meningitis using 4.0 mmol/L as discriminant value.

**Key words:** lactate, cerebrospinal fluid, bacterial meningitis, neurosurgery

## Introducción

El diagnóstico de meningitis bacteriana es crucial para su tratamiento y pronóstico<sup>1</sup>, sin embargo, éste depende del aislamiento bacteriano en cultivo, el cual permanece negativo en aproximadamente el 70% de los pacientes a los que se les sos-

pecha esta infección<sup>2</sup>. En el contexto nosocomial la meningitis bacteriana y no bacteriana pueden cursar con signos y síntomas similares tales como rigidez de nuca, fiebre, vómito y dolor de cabeza; parámetros como el recuento de leucocitos, los niveles de proteínas y glucosa en líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden estar alterados por el propio acto neuroquirúrgico<sup>3</sup>.

<sup>a</sup> Unidad de Inmunoquímica y Unidad de Microbiología, Hospital Universitario de San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aleida.celis@gmail.com

Unidad de Inmunoquímica del Laboratorio Clínico, Hospital Universitario de San Vicente Fundación

Calle 64 No 51D -154 Medellín, Colombia

Teléfono: (574) 444 1333 ext. 3107-3106

Recibido: 26/04/2017; Aceptado: 27/06/2017

Cómo citar este artículo: A. Celis-Galeano, *et al.* Utilidad del lactato en líquido cefalorraquídeo como biomarcador de meningitis bacteriana. *Infectio* 2018; 22(2): 64-69

Las graves consecuencias de retrasar o no tratar la meningitis bacteriana, explica el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro en muchos pacientes<sup>2</sup>. Técnicas como la tinción de Gram o la detección de antígenos bacterianos, carecen de sensibilidad y las técnicas de biología molecular aún no están disponibles en los laboratorios clínicos de rutina<sup>4,5</sup>.

Esta carencia de sensibilidad y especificidad en las pruebas para el diagnóstico de la meningitis bacteriana, ha llevado a buscar otros biomarcadores. En los últimos años, se ha propuesto que el lactato en LCR puede ser un buen biomarcador que puede diferenciar meningitis bacterianas de asépticas, su concentración en LCR depende de su tasa de producción en el cerebro y es independiente del lactato sérico por lo que representa un indicador útil del metabolismo cerebral<sup>4,6</sup>.

Teniendo en cuenta la problemática descrita para el diagnóstico de meningitis bacteriana y dada la importancia que representa la misma en los servicios hospitalarios, el propósito de este estudio fue evaluar la utilidad del lactato en LCR como biomarcador de meningitis bacteriana en pacientes atendidos en el Hospital Universitario de San Vicente Fundación (HUSVF) durante el año 2014 con el fin de aportar información útil para la toma de decisiones clínicas en el enfoque diagnóstico y manejo de la meningitis.

## Material y método

Estudio retrospectivo de corte transversal para la evaluación de una prueba diagnóstica, con muestreo a conveniencia de los pacientes (173) atendidos en el HUSVF en el año 2014, a quienes se les solicitó: lactato, citoquímico y cultivo bacteriano en LCR. Se excluyeron los pacientes sin sospecha de meningitis bacteriana (62), con diagnóstico de meningitis tuberculosa o micótica (6) y aquellos con información clínica incompleta (2). En total fueron analizados 103 pacientes.

## Pruebas bioquímicas y microbiológicas

La medición de lactato en LCR se realizó en el equipo Cobas b 221 (Roche Diagnostics), la de proteínas y glucosa en el equipo Architect c8000 (Abbott Diagnostics) y el recuento celular en cámara de Neubauer. El estudio microbiológico se realizó por tinción de Gram y cultivo bacteriano en los medios agar sangre, agar chocolate y tioglicolato y la identificación bacteriana en el VITEK MS (BioMérieux). En algunos pacientes se realizó prueba de aglutinación antigénica (BD).

## Información clínica y epidemiológica

La información clínica de los pacientes incluyó: edad, sexo, antecedente clínico, neurocirugía, fístula de LCR, tratamiento antibiótico previo (últimos siete días por 72 horas) y posterior a la toma de muestra del LCR para meningitis bacteriana, origen de la toma de muestra del LCR y fallecimiento. El análisis microbiológico incluyó: coloración de Gram, cultivo y

antígenos bacterianos y el bioquímico: recuento de leucocitos y eritrocitos, medición de proteínas, glucosa y lactato en LCR. Esta información se tomó a partir de los registros de laboratorio clínico (DNLab) y de la historia clínica (SAP). La meningitis fue clasificada de acuerdo a los siguientes criterios:

1. Meningitis bacteriana confirmada:  
Cultivo, Gram o antígenos bacterianos de LCR positivos
2. Meningitis bacteriana compatible:  
Sospecha clínica + LCR compatible + tratamiento como meningitis bacteriana
3. Meningitis bacteriana descartada:  
Aquellos pacientes que no contaron con ninguno de los criterios anteriores

Para la estandarización del investigador en la clasificación de la meningitis, el 10% de los casos fueron analizados junto con un médico microbiólogo del Departamento de Epidemiología Hospitalaria del HUSVF. Cuando se presentó dificultad en la clasificación de alguno de los casos restantes, el médico participó como segundo evaluador.

## Análisis estadístico

La información fue ingresada en una base de datos del programa Excel 2010®, y de allí se exportó al programa SPSS para Windows, versión 21®, para su análisis. Las variables cualitativas se describieron mediante medidas de frecuencia relativa y absoluta y las cuantitativas mediante media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil (RIQ). Para comparar variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado de Pearson y para comparar variables cuantitativas con cualitativas se empleó la prueba de U de Mann-Whitney o la de ANOVA paramétrica.

El grupo de meningitis bacteriana confirmada y el de compatible se unieron en un solo, quedando así sólo 2 grupos (meningitis bacteriana y meningitis bacteriana descartada). A partir de allí se determinaron: el punto de corte óptimo mediante la curva de características operativas del receptor (ROC) considerando una capacidad aceptable de discriminación un área bajo la curva (AUC) mayor a 0,75; sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidades del lactato mediante tablas de contingencia de 2X2 con un intervalo de confianza de 95% (IC 95%). Estos análisis se repitieron excluyendo al grupo de meningitis bacteriana compatible.

Para explorar la correlación de los valores de lactato con el recuento de eritrocitos en LCR, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. En todos los análisis, se consideró significancia estadística con un  $p < 0,05$ .

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del HUSVF. Según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, este estudio se consideró sin riesgo, por ser de fuente secundaria.

## Resultados

Se incluyeron en el estudio 103 pacientes con cultivo bacteriano, citoquímico y lactato en LCR y en los cuales el clínico sospechó meningitis bacteriana. En el 11,7% (12) de los pacientes se confirmó el diagnóstico de meningitis bacteriana con base en las manifestaciones clínicas y los resultados microbiológicos, el 31,1% (32) fueron clasificados como meningitis bacteriana compatible y el 57,3% (59) como meningitis bacteriana descartada.

La edad promedio de los pacientes fue de 37 años (DS  $\pm$  22); el 69% (71) eran hombres. El 72,8% (75) estaban en el grupo etario de 18 a 65 años. El 66% (68) de los pacientes tuvieron una intervención neuroquirúrgica; siendo la indicación más común el trauma craneoencefálico (TEC) con un 47,1%(32). De los 35 pacientes a quienes no se les realizó neurocirugía, el 54,3% (19) tuvieron como antecedente TEC. La punción lumbar fue el procedimiento más común para la toma de la muestra de LCR, con un 87,4% (90). El 16,5% (17) de los pacientes fallecieron durante la hospitalización, con una mayor proporción de mortalidad en el grupo de meningitis bacteriana confirmada con un 33,3% (4) del total de muertes (Tabla 1).

En los pacientes con meningitis bacteriana confirmada, el cultivo fue positivo en el 91,6% (11) de los casos, la coloración de Gram fue positiva para formas bacterianas en el

27% (3/11), y la presencia de reacción leucocitaria en el 91% (10/11). A 3 pacientes se les realizó la prueba de detección de antígenos bacterianos en LCR, y sólo una fue positiva, correspondiendo a *Streptococcus pneumoniae*. Las bacterias más frecuentemente identificadas fueron *Klebsiella pneumoniae* y *Streptococcus pneumoniae*, con un 25%(3) cada una (Tabla 2).

En los pacientes con meningitis bacteriana confirmada la mediana del recuento de leucocitos en LCR fue de 220/mm<sup>3</sup> (RIQ 100-5382), la de los niveles de glucosa en LCR de 5 mg/dL (RIQ 5-8) y la de los niveles de proteínas en LCR de 431 mg/dL (RIQ 148-959) (Tabla 3).

La mediana de la concentración de lactato en LCR en los pacientes con meningitis bacteriana confirmada fue de 12,2 mmol/L (RIQ 7,2-17,6), la de los pacientes con meningitis bacteriana compatible fue de 5,4 mmol/L (RIQ 4,4-6,6), y la de la meningitis bacteriana descartada fue de 2,5 mmol/L (RIQ 1,9-3,3). La mediana de lactato fue mayor en los pacientes con meningitis bacteriana confirmada en comparación con los pacientes que tenían meningitis bacteriana descartada, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (Gráfico 1).

Se realizó la curva ROC para hallar el punto de corte óptimo del lactato en LCR como ayuda diagnóstica en los pacientes con meningitis bacteriana (confirmada + compatible), el

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de la población de estudio

		Todos los pacientes (n = 103)	Meningitis confirmada (n = 12)	Meningitis compatible (n = 32)	Meningitis descartada (n = 59)	valor p
		% (n)				
Edad $\bar{x}$ (DS)*		37 (22)	29 (22)	45 (23)	34 (20)	0,03
Rango de edad**	< 1 mes	1,9 (2)	8,3 (1)	3,1 (1)	0	0,14
	1-23 meses	5,8 (6)	16,7 (2)	0	6,8 (4)	
	2-17 años	8,7 (9)	8,3 (1)	6,3 (2)	10,2 (6)	
	18-65 años	72,8 (75)	66,7 (8)	71,9 (23)	74,6 (44)	
	>65 años	10,7 (11)	0	18,8 (6)	8,5 (5)	
Sexo**	Masculino	68,9 (71)	58,3 (7)	78,1 (25)	66,1 (39)	0,35
Neurocirugía**	Si	66,0 (68)	66,7 (8)	71,9 (23)	62,7 (37)	0,68
Indicación neurocirugía**	TEC	47,1 (32)	50,0 (4)	60,9 (14)	37,8 (14)	0,31
	Tumor cerebral	20,6 (14)	25,0 (2)	8,7 (2)	27,0 (10)	
	ACV	19,1 (13)	0	17,4 (4)	24,3 (9)	
	Otros	13,2 (9)	25,0 (2)	13,0 (3)	10,8 (4)	
Fístula de LCR**	Si	24,3 (25)	25,0 (3)	31,3 (10)	20,3 (12)	0,51
Antibiótico empírico previo**	Si	14,6 (15)	16,7 (2)	15,6 (5)	13,6 (8)	0,94
Origen toma muestra LCR**	Punción lumbar	87,4 (90)	75,0 (9)	93,8 (30)	86,4 (51)	0,13
	Drenaje DVE	6,8 (7)	8,3 (1)	0	10,2 (6)	
	Punción ventricular	3,9 (4)	16,7 (2)	3,1 (1)	1,7 (1)	
	Punción DVP	1,9 (2)	0	3,1 (1)	1,7 (1)	
Mortalidad**	Si	16,5 (17)	33,3 (4)	15,6 (5)	13,6 (8)	0,24

ACV: accidente cerebrovascular; DVE: derivación ventricular externa; DVP: derivación ventriculoperitoneal; LCR: líquido cefalorraquídeo; TEC: trauma craneoencefálico. \*Anova paramétrica. \*\*Chi cuadrado de Pearson

**Tabla 2.** Distribución de las bacterias identificadas en los pacientes con meningitis bacteriana confirmada

Bacteria aislada	n	%
<b>Cultivo</b>		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	25
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	16,7
<i>Escherichia coli</i>	2	16,7
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	8,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	8,3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	8,3
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	8,3
<b>Subtotal</b>	<b>11</b>	<b>91,6</b>
<b>Antígenos bacterianos</b>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	8,3
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>100</b>

**Tabla 3.** Resultados de los parámetros del lactato en LCR en los tres grupos estudiados

	Meningitis confirmada (n= 12)	Meningitis compatible (n= 32)	Meningitis descartada (n= 59)
Leucocitos (mm3)	220 (100-5382)	135 (37-906)	4 (0-13)
Glucosa (mg/dL)	5 (5-8)	47 (38-70)	66 (50-79)
Proteínas (mg/dL)	431 (148-959)	137 (84-260)	45 (26-82)

cual fue de 4,0 mmol/L, con un AUC de 0,94 (IC 95% 0,89-0,99%) (Gráfico 2). Para este punto de corte se obtuvo una sensibilidad de 91% (95% IC 81-100%), una especificidad de 92% (95% IC 84-99%), un valor predictivo positivo de 89% (95% IC 79-99%), un valor predictivo negativo de 93% (IC 86-100%), un cociente de probabilidad positivo de 11 (IC 95% 4,61-24,94) y un cociente de probabilidad negativo de 0,10 (IC 95% 0,04-0,25).

Los análisis estadísticos fueron repetidos después de excluir al grupo clasificado como compatible, quedando dos grupos: meningitis bacteriana confirmada (12 pacientes) y meningitis bacteriana descartada (59 pacientes). Para éstos el punto de corte óptimo fue de 4,1 mmol/L, con un AUC de 0,95 (IC 95% 0,87-1,00%), una sensibilidad de 92% (95% IC 72-100%), una especificidad de 91% (95% IC 84-99%), un valor predictivo positivo de 69% (IC 95% 43-95%), un valor predictivo negativo de 98% (IC 95% 94-100%), un cociente de probabilidad positivo de 11 (95% IC 4,60-25,45) y un cociente de probabilidad negativo de 0,09 (95% IC 0,01-0,60).

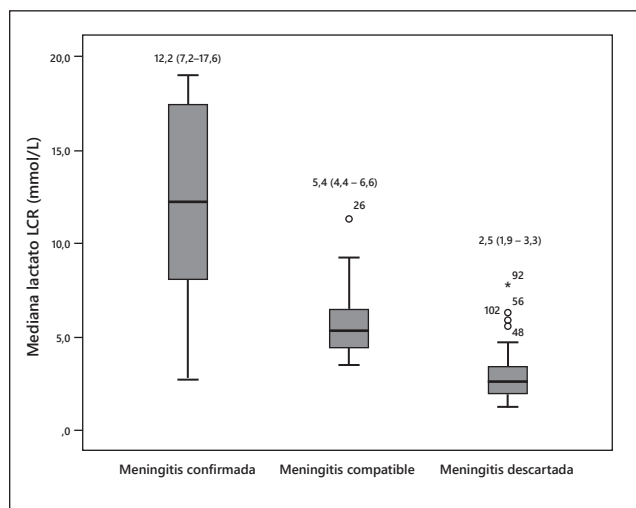
Se encontró correlación entre el lactato y el recuento de glóbulos rojos en LCR ( $r = 0.21$ ;  $p = 0.04$ ).

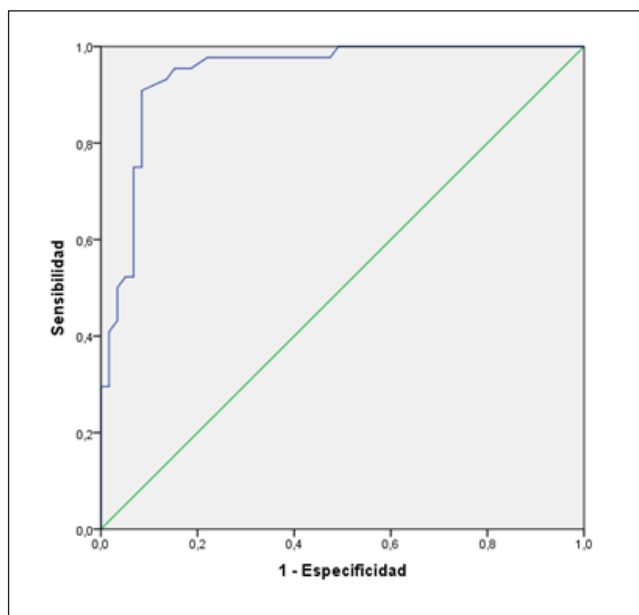
## Discusión

En los últimos años se ha propuesto que el lactato en LCR puede ser un buen biomarcador para diferenciar la meningitis bacteriana de la aséptica; sin embargo, a pesar de que esto está mejor evidenciado en población pediátrica<sup>7</sup>, su uso en población adulta ha sido limitado debido a interrogantes en relación con su utilidad<sup>2</sup>.

En este estudio la mediana de la concentración de lactato en LCR fue significativamente mayor en los pacientes con meningitis bacteriana confirmada que en aquellos clasificados como descartados. Fernández et al.<sup>5</sup> reportó una mediana de lactato en LCR de 9,2 mmol/L (RIQ 5,9-11,1), en pacientes con meningitis bacteriana confirmada. Maskin et al.<sup>3</sup> encontró una mediana de 8 mmol/L (RIQ 6-10,5) en el grupo de meningitis bacteriana confirmada y una mediana de 2,8 mmol/L (RIQ 2,2-3,7) en el de descartada. En todos los estudios, incluido éste, los pacientes con meningitis bacteriana confirmada presentaron mayor dispersión en la concentración de lactato en LCR, lo que podría indicar una gran variabilidad del mismo en este tipo de meningitis, además sus rangos de concentración presentaron poco solapamiento con los otros grupos, lo que lo podría convertir en un buen biomarcador para diferenciar esta población.

Fernández et al.<sup>5</sup> evaluó la concentración de lactato (corte 4 mmol/L) en LCR para el diagnóstico de meningitis bacteriana, reportando una sensibilidad del 89%, una especificidad del 97% y un cociente de probabilidad positivo de 30. Leib et al.<sup>2</sup> comparó la concentración de lactato ( $\geq 4,0$  mmol/L) en LCR respecto a la del cociente glucosa LCR/plasma para la predicción de meningitis bacteriana postquirúrgica, resultando superiores la sensibilidad, y la especificidad del 88 y

**Gráfico 1.** Mediana de la concentración de lactato en LCR en los tres grupos estudiados



**Gráfico 2.** Curva de Características Operativas del Receptor (ROC) de la sensibilidad y especificidad del lactato en LCR para el diagnóstico de meningitis bacteriana

98% respectivamente. Tavares et al.<sup>8</sup> evaluó la utilidad diagnóstica de diferentes parámetros en LCR para el diagnóstico de meningitis bacteriana en pacientes postneuroquirúrgicos reportando un AUC de 0.85. Este estudio también demuestra que al emplear 4,0 mmol/L como punto de corte, el lactato en LCR presenta una buena sensibilidad y especificidad para diferenciar los pacientes con meningitis bacteriana y de acuerdo al cociente de probabilidad positivo es 11 veces más probable encontrar una concentración de lactato en LCR por encima de 4 mmol/L en un paciente con meningitis bacteriana que en uno sin dicha enfermedad, mostrando además un importante poder discriminatorio de acuerdo a la curva ROC.

*Streptococcus pneumoniae* y *Klebsiella pneumoniae* fueron las bacterias más frecuentes en este estudio; lo que es acorde entre los antecedentes de TEC y procedimientos neuroquirúrgicos de los pacientes y lo descrito en la literatura<sup>9</sup>. El 50%(6) de los aislamientos correspondió a bacterias Gram negativas, las cuales se están convirtiendo en una causa cada vez más común de meningitis bacteriana postquirúrgica<sup>10</sup>. El crecimiento de *Staphylococcus epidermidis* fue considerado relevante en una niña de 7 años con antecedente de neurocirugía. Un caso de meningitis neumocócica confirmada mediante prueba de antígenos bacterianos, corresponde a una paciente con tratamiento antibiótico previo, con tinción de Gram y cultivo negativo, en la cual la concentración de lactato en LCR fue altamente sugestiva de meningitis bacteriana (17,8 mmol/L); evidenciando la utilidad de ésta prueba en este tipo de pacientes<sup>11</sup>.

Se cree que los niveles de lactato en LCR pueden ser influenciados por el conteo de eritrocitos en el LCR debido a su me-

tabolismo intrínseco<sup>12</sup>. Este estudio mostró una correlación estadísticamente significativa entre el lactato y el recuento de glóbulos rojos en LCR, sin embargo, ésta fue débil y no hay evidencia suficiente en la literatura para probar esta hipótesis.

Biomarcadores como la procalcitonina (PCT), la proteína C reactiva (PCR)<sup>13</sup> o la proteína de unión a la heparina<sup>14</sup> han sido propuestas para tratar de distinguir entre meningitis bacteriana y aséptica; sin embargo, ninguno de estos marcadores es útil como herramienta independiente<sup>3</sup>.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra el hecho de no contar con una prueba estándar altamente sensible para el diagnóstico de meningitis bacteriana, lo que nos condujo a la creación de un grupo clasificado como compatible, el cual se basa principalmente en criterios clínicos. Por otra parte al tratarse de un estudio retrospectivo existe mayor susceptibilidad a los sesgos relacionados con los datos y de selección de la población.

En conclusión, este estudio muestra que el lactato en LCR puede ser un biomarcador rápido, sensible y específico para distinguir entre meningitis bacteriana y no bacteriana, y podría hacer parte del perfil bioquímico de rutina del estudio de líquido cefalorraquídeo cuando se sospecha meningitis bacteriana.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que ha seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes

## Fuente de financiación

Este estudio fue financiado con recursos del Hospital Universitario de San Vicente Fundación

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés de ninguna índole

## Agradecimientos

A la Unidad de Investigaciones de la Institución. A Mónica Massaro, MD. MSc; Santiago Atehortúa, M. MSc; y Adrián Peñata, MB. MSP, por sus valiosos aportes metodológicos y técnicos durante el diseño y desarrollo del presente estudio.

## Bibliografía

- de Almeida SM, Faria FL, de Goes Fontes K, Buczenko GM, Berto DB, Raboni SM, et al. Quantitation of cerebrospinal fluid lactic acid in infectious and non-infectious neurological diseases. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2009 [citado 11 de enero de 2016]; 47(6). Disponible en: <http://www.degruyter.com/view/j/cclm.2009.47.issue-6/cclm.2009.160/cclm.2009.160.xml>
- Leib SL, Boscacci R, Gratzl O, Zimmerli W. Predictive Value of Cerebrospinal Fluid (CSF) Lactate Level Versus CSF/Blood Glucose Ratio for the Diagnosis of Bacterial Meningitis Following Neurosurgery. *Clin Infect Dis*. 1999; 29(1):69-74.
- Maskin LP, Capparelli F, Mora A, Hlavnicka A, Orellana N, Díaz MF, et al. Cerebrospinal fluid lactate in post-neurosurgical bacterial meningitis diagnosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013; 115(9):1820-5.
- 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.
- Fernández F, Coperías J, Cava F, Casa M, Valaverde J, Delgado A, et al. Determinación de la concentración de lactato en líquido cefalorraquídeo: valor diagnóstico y pronóstico en meningitis bacteriana. *Quím Clínica*. 2005; 24(6):448-53.
- Cameron PD, Boyce JMH, Ansari BM. Cerebrospinal fluid lactate in meningitis and meningococcaemia. *J Infect*. 1993; 26(3):245-52.
- Eross J, Silink M, Dorman D. Cerebrospinal fluid lactic acidosis in bacterial meningitis. *Arch Dis Child*. 1981; 56(9):692-8.
- Tavares WM, Machado AG, Matushita H, Plese JPP. CSF markers for diagnosis of bacterial meningitis in neurosurgical postoperative patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006; 64(3A):592-5.
- Colmenero J, González M, Jiménez E, Palomino J, Pérez S, Torres M. Meningitis bacteriana en pacientes adultos. Documento de Consenso [Internet]. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas; 2006. Disponible en: <http://www.saei.org/documentos/biblioteca/pdf-biblioteca-190.pdf>
- Lu C-H, Chang W-N, Chuang Y-C, Chang H-W. Gram-negative bacillary meningitis in adult post-neurosurgical patients. *Surg Neurol*. 1999; 52(5):438-44.
- van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial Bacterial Meningitis. *N Engl J Med*. 2010; 362(2):146-54.
- Venkatesh B, Morgan TJ, Boots RJ, Hall J, Siebert D. Interpreting CSF lactic acidosis: effect of erythrocytes and air exposure. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med*. 2003; 5(3):177-81.
- Bygum Knudsen T, Larsen K, Birk Kristiansen T, Jon Møller H, Tvede M, Eugen-Olsen J, et al. Diagnostic value of soluble CD163 serum levels in patients suspected of meningitis: Comparison with CRP and procalcitonin. *Scand J Infect Dis*. 2007; 39(6-7):542-53.
- Linder A, Åkesson P, Brink M, Studahl M, Björck L, Christensson B. Heparin-binding protein: A diagnostic marker of acute bacterial meningitis. *Crit Care Med*. 2011; 39(4):812-7.