



Trabajo terminal:

CARACTERÍSTICA BIOQUÍMICA DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN PACIENTES CON MENINGITIS Y SU IMPACTO EN LA SOBREVIVENCIA EN PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

**Trabajo terminal para obtener el
Diploma de Especialidad en
Medicina Interna**

GISEL ESTEFANÍA REYES HIGUERA
ASESOR HIRAM JAVIER JARAMILLO RAMIREZ

AUTORIZACIÓN DEL TRABAJO TERMINAL

DR. MIGUEL BERNARDO ROMERO FLORES
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

DR. DIEGO FERNANDO OVALLE MARROQUÍN
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JOSÉ ALBERTO GONZÁLEZ SARMIENTO
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

DR. HIRAM JAVIER JARAMILLO RAMIREZ
PROFESOR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

DR. RENÉ IGNACIO GONZÁLEZ GÓMEZ
ASESOR DE LA INVESTIGACIÓN

DRA. GISEL ESTEFANÍA REYES HIGUERA
SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD
EN MEDICINA INTERNA.

Contenido

RESUMEN	3
Introducción	5
Marco teórico	6
Antecedentes	10
Planteamiento del problema	12
Justificación	12
Pregunta de investigación.....	12
Objetivos	13
General.....	13
Específico.....	13
Hipótesis	13
Metodología	13
Diseño del estudio.....	13
Población de estudio	13
Periodo de captura de datos	13
Lugar de realización	13
Técnica de muestreo.....	13
Criterios de selección.....	14
Inclusión	14
Exclusión	14
Eliminación	14
Descripción de las variables	15
Plan de análisis.....	16
Cronograma	17
Aspecto éticos y normativos	18
Resultados	19
DISCUSION	21
CONCLUSIONES	22
Referencia.....	23
Anexo.....	27

RESUMEN

Objetivo: Describir las características bioquímicas del líquido cefalorraquídeo (LCR) y desenlace de sobrevivencia en los pacientes con meningitis en el Hospital General de Mexicali

Material y método: Se revisó los expedientes electrónicos de pacientes ingresados Hospital General de Mexicali con diagnósticos de infección de sistema nervioso central desde 01 de enero 2016 al 01 de junio 2022. En pacientes mayores de 18 años, con resultado de citoquímico, incluyendo a cualquier género, edad, defunción, estancia intrahospitalaria, tabaquismo, drogadicción, etiología del líquido cefalorraquídeo, citoquímico, comorbilidades.

Para el análisis estadístico se utilizó el software Minitab 21, realizándose correlaciones entre las diferentes variables y su relación con la mortalidad con correlación t student y prueba ANOVA de una vía, siendo diferencia estadísticamente significativa valores de $p < 0,05$.

Resultados: Se incluyeron 49 expediente la media de edad fue de 37.1 años (18 a 72 años), la edad media de los sobrevivientes fue de 35 años (20 a 56 años), los que fallecieron la media fue de 38.5, la correlación entre los niveles de proteínas, glucosa de LCR, electrolito sérico y se comparó con la sobrevivencia de estos, además de las diferentes características de los pacientes, se encontró una moderada correlación positiva entre los niveles de proteínas, glucosa de LCR con una correlación débil positiva con la mortalidad ($t = 0.88$ $p = 0.38$), así como sin correlación con los niveles de glucosa en LCR y mortalidad ($t=1.76$, $p=0.08$). La media del cociente de la glucosa de LCR/ glucosa sérica de los pacientes que sobrevivieron fue de 0.404 (DE: 0.253) y de los que fallecieron la media 0.221 (DE:0.176), siendo esta relación más baja en los pacientes que fallecieron con un $t:2.86$, $p:0.006$ (OR 0.98 IC 95% 0.96-1.003). Las etiologías fueron 14 bacteriana con mortalidad de 42%, virales fueron 9 con mortalidad de 33%, fúngicas 4 con mortalidad del 100%, 1 paciente con parásito con 100 % de mortalidad, 21 de etiologías no específicas con mortalidad de 42%. La relación glucosa LCR/sérica fue menor en el grupo de etiología bacteriana y fúngica comparadas con el resto de las etiologías. Prueba ANOVA de los subgrupos de etiología, la relación glucosa LCR/ glucosa bacterianas como fúngicas presentaban los niveles más bajos, bacterianas con una media de 0.07 DE:0.07, viral: media: 0.52, DE: 0.19, fúngica con una media 0.078 con DE: 0.110, parasitaria: media de 0.24, con $p:0.00001$, los niveles de glucosa de LCR bacterianas tenía una media de 21.21 con una DE: 26.67, virales media de 67.9, DE: 46.5, fúngicas: media de 10.75 DE: 16.26, parasitaria con media de 36, siendo esta menor en las bacterianos y en fúngicas, al igual se encontró una p significativa de 0.017 al comprar los niveles de glucosa de LCR con todas las etiologías. Hubo 16 paciente con diagnóstico de VIH, fallecieron 10 (62%), los niveles de glucosa en LCR fueron menores con media de 19.7, DE: 16.4 y los que sobrevivieron con media de 45.17, con DE: 5.78, con un valor de $T: 3.62$, valor de $p:0.003$ (OR 1.6 IC 95% 10.37-40.56), con una p significativa de 0.003 y un riesgo de 0.98 más de fallecer los pacientes que presentan glucosa baja en LCR. Con la prueba ANOVA de subgrupos con las etiologías se encontró p significativa de 0.0001 en pacientes y relación glucosa LCR/glucosa sérica de líquidos cefalorraquídeo siendo estas menores en bacterianas y fúngicas a comparación de las demás, al igual que lo niveles de glucosa en LCR fueron menores en estas dos etiologías.

Conclusión: Cociente glucosa LCR/glucosa sérica al estar bajo se relacionaron con mayor mortalidad con OR 0.98, IC 95%, 0.96-1.00, p: 0.006), comparando la diferente etiología se encontró que dicha relación es menor en los pacientes que presentaron meningitis bacteriana siendo esto un factor que predice mortalidad con un OR 0.98 (IC de 95 (0.96- 1.003) con p:0.0001, al igual al comparar lo nivel de glucosa de LCR fue menor en etiología bacteriana y fúngica p: 0.017, en el grupo de pacientes con VIH la sobrevida fue menor en los pacientes que presentaron nivel de glucosa bajos (OR de 0.98 IC de 95% (0.983- 1.006) p: 0.003. Al comparar proteína, electrolito del LCR no se encontró diferencias estadísticamente significativas

Palabra clave: Meningitis, cociente glucosa sérica/glucosa LCR, glucosa de LCR, proteínas LCR

Introducción

Las meninges son una triple capa membranosa compuesta por piamadre, dura madre y aracnoides que cubren el cerebro y la espina dorsal, la meningitis establece la inflamación de estas, la causa de dicha inflamación es variable con diferentes etiologías como infección bacteriana, viral, fúngica, tuberculosa, autoinmune, parasitaria¹, normalmente estas infecciones dependen de la inmunidad de los pacientes.

Los factores de riesgos que predisponen a los pacientes para tener este tipo de enfermedades son la desnutrición, hacinamiento, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ausencia de inmunización, enfermedades drepanocíticas entre otras²

Se sabe los diferentes mecanismos de infección y propagación de la enfermedad además es importante la sospecha clínica, con el conocimiento de su manifestación clínica su triada clásica de cefalea, rigidez de nuca y alteración del estado de alerta³, y sus diferentes características de líquido cefalorraquídeo, además es importante conocer los diferentes paraclínicos que se deben de solicitar dependiendo de la sospecha diagnóstica⁴.

A pesar de que ha tenido una disminución de 21% de la mortalidad desde 1990 al 2016, ha aumentado los casos de incidencia un 26%, siendo los casos de meningitis bacteriana los que más generan mortalidad, además de discapacidad en las personas que sobreviven.²

Se ha buscado diferentes escalas o datos que nos indiquen laboratorialmente o clínicamente desde que llega el paciente el pronóstico que tendrá, entre ellos se han investigado el citoquímico del líquido cefalorraquídeo y la supervivencia de los pacientes, destacándose los valores más estudiados los niveles de glucosa, proteínas y los niveles de lactato⁵

Marco teórico

La meningitis es la inflamación de la diferente capa que cubren el cerebro, por diferente patógeno, se estima que en 2016 a nivel mundial la incidencia de meningitis aumentó de 2.50 millones en 1990 a 2.82 millones en 2016, aunque el número estimado de muerte ha disminuido un 21% desde entonces, a nivel mundial sería un aproximado de 403,012 personas, sin embargo ha incrementado en la distribución geográfica y en edades, siendo estas cada vez menores, dejando así más incapacidades en los pacientes afectados 15-30%, los agentes que se han documentado con más secuelas son neumococo, h influenza, meningococo², aunque en otros estudios se ha encontrado otros patógenos predominante tales como estreptococo de tipo b, escherichia coli, listeria, s pneumonia, klebsiella⁶

La meningitis viral comúnmente cursa con meningoencefalitis, son menos agresivas a comparación de las bacterianas, aunque en estudios comentan que el 32-62% de los pacientes quedan sin un agente patógeno establecido a pesar de realizarse con las pruebas pertinentes respondiendo con tratamiento antiviral empírico, siendo los principales patógenos aislados el herpes simple, el virus del Nilo Occidental y los enterovirus, seguidos de otros herpes virus⁷

Existen organismos que causan meningitis crónica definiendo esta como síntomas que duran ≥ 4 semanas, esto microorganismo incluyen Mycobacterium tuberculosis, hongos y espiroquetas⁴, estos patógenos se han visto en personas con SIDA, siendo predominante el C. neoformans la causa infecciosa más frecuente, y en segundo lugar el mycobacterium tuberculosis⁸.

Existen varias vías mediante las cuales los microorganismos penetran el sistema nervioso central y generan la enfermedad.

Primero el agente infeccioso debe de colonizar al huésped, ya sea por piel, nasofaringe, tracto gastrointestinal, genitourinario, hematógeno, respiratorio, posterior a ello desde el sitio de primoinfección puede invadir y atravesar las barreras de defensa de huésped para penetrar el sistema nervioso central por diferentes vías como:

- Penetración hematógena con invasión al SNC, es la manera más frecuente para la propagación de los patógenos bacterianos, los principales patógenos N. meningitidis, staphylococos aureus, aunque el 25% es debido a D. pneumonia, en el 44% H. influenza y en el 78% estreptococos betahemolíticos, siendo estas últimas tres las más comunes a nivel mundial^{9, 10, 11}. El mecanismo es la colonización del espacio subaracnoideo con producción de exudado purulento adema de un efecto directo de las toxinas, que desencadenan reacciones inflamatorias, cuando esto llega a corteza genera convulsiones. Otro patógeno que llega por esta vía es el Mycobacterium tuberculosis, esta ha aumentado su incidencia debido a la coinfección con VIH, se puede tomar la forma de una meningitis subaguda o tuberculoma intraparenquimatosos.⁹ Al igual de la cisticercosis que es la infección por meta cestodos de Taenia solium, los huevos se digieren en el estómago y las etapas larvianas, la oncosfera son liberadas y estas penetran en el músculos intestinales y llegan a los tejidos corporales y al cerebro¹², siendo su lugar de afección principal el parénquima, ventrículos, meninges, médula espinal, ojos y espacio subaracnoideo, esta puede generar convulsiones a través de

varios mecanismos incluida el aumento de presión local que es secundaria al efecto del crecimiento parasitario en el parénquima cerebral, inflamación después de la migración larvaria, o como parte de una encefalopatía difusa.^{12, 13}

-Migración transcelular, para celular y mecanismo de caballo de Troya, se caracteriza por que el patógeno invade a los leucocitos o macrófagos, por medio de esto atraviesan la barrera hematoencefálica y para que suceda es necesario la disminución del estado inmunológico, para que la permeabilidad de la barrera hematoencefálica aumente y facilite la penetración de hongos dentro de la célula en el parénquima cerebral y proliferan provocando inflamación cerebral,¹⁴ es por ello que es más común en personas con uso prolongado de corticosteroides, cáncer, diabetes mellitus mal controlada, el uso de agentes citotóxico o como infección por síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que tienden a tener los niveles de CD4 bajos.^{9, 15}

- Invasión vía neuronal retrógrada, en esta la afección inicial es olfatoria y de nervios periféricos, los principales patógenos involucrados son los virus, siendo los más destacados el herpes virus, virus de la rabia, sarscov2, VIH^{9,16,17}. Dependiendo de la cepa viral, los viriones o los complejos de ribo nucleoproteínas virales pueden transportarse anterógrados o retrógrados dentro de los axones hacia el SNC, atravesando sinapsis e infectando nuevas células neuronales, la replicación viral dentro del SNC da como resultado la inflamación parenquimatosa puede resultar de dos mecanismos: infección directamente las neuronas que conducen a la lisis y muerte neuronales y la liberación de citocinas proinflamatorias llevando a la activación de la inmunidad innata posterior a la respuesta inmune adaptativa, conduciendo al daño.¹⁶

El virus del Sarscov2 se ha investigado que la entrada del virus es a través del bulbo olfatorio, es la parte del SNC no protegida por la duramadre siendo una ruta plausible para el SARS-CoV-2, o a través de leucocitos infectados¹⁷, otra vía de entrada mediante receptores enzima convertidora de la aldosterona tipo 2 (ECA2) se expresa en el cerebro, estando particularmente en el tronco encefálico y en las regiones responsables de la regulación de la función cardiovascular, incluido el órgano subfornical, núcleo paraventricular, núcleo del tractos solitario¹⁸

- Otra vía es la diseminación directa por contigüidad, la cual se da en casos de sinusitis, otitis media, malformaciones congénitas, trauma e inoculación directos durante una manipulación intracraneana, esta vía es propenso a generar empiemas causadas principalmente por agentes anaeróbicos, los patógenos comunes son gram positivos y anaeróbicos cocos positivos, al igual que los bacilos gramnegativos anaeróbicos siendo los organismos aislados más comúnmente los de la familia Streptococcus milleri, S. intermedius, S. anginosus y S. constellatus, estafilococo aureus, monomicrobianos (S. anginosus, grupo, S. pneumoniae, MRSA, MSSA, Fusobacterium spp.), S. pyogenes y otros estreptococos beta-hemolíticos^{19, 20}. Se acumula material purulento en los espacios subdural y epidural, se puede distender la duramadre y causar trombosis que conducen a encefalitis y arteritis localizadas generando una respuesta inflamatoria causando convulsiones⁹

Meningitis debe de ser considerada en cualquier paciente que presente fiebre, cefalea. La tríada de rigidez nuca, fiebre, y alteraciones del estado de conciencia, los signos meníngeos, aunque este último es muy raro que aparezca en estadios

tempranos³, sin embargo, en estadios tempranos podemos encontrar cefalea, vómito, dolor de cuello, teniendo una sensibilidad de cefalea 50%, 30% en náusea, vómito. Otra sintomatología que se ha encontrado es la alteración del estado mental que equivale a una 67%³. Otros signos clínicos que se podía encontrar son Kerning y Brudzinsky que predicen inflamación meníngea, aunque tiene poca sensibilidad, tiene una alta especificidad (92-95%)

La clínica se debe de correlacionar con estudios específicos, en particular para identificar el agente y tener una terapéutica dirigida, los estudios que se deben de solicitar es prueba de líquido cefalorraquídeo (LCR), se debe de recolectar 3 o 4 tubos del líquido por punción lumbar para estudios de diagnóstico, siendo el primer tubo el mayor de mayor riesgo de contaminación con microorganismo de la piel y no es recomendable el enviarse al laboratorio, lo otros 2 tubos se debe enviar un mínimo de 0,5 a 1 ml de LCR inmediatamente después de la recolección al laboratorio de microbiología en un recipiente estéril para las pruebas, el volumen recomendado de 5 a 10 ml, ya que esta aumentan la sensibilidad del cultivo y son necesarios para una recuperación óptima de micobacterias y hongos, siempre que sea posible, se deben obtener muestras para cultivo antes de iniciar la terapia antimicrobiana⁴, las características del LCR de cada entidad se encuentra en la tabla 1, otras pruebas que nos ayudan son neuroimagen como tomografía axial computada de cráneo (TAC), resonancia magnética (RM), la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) aunque puede generar falsos negativo en las primeras 24 a 48 horas o después de 10 a 14 días de síntomas.²¹

Al recabar la muestra de LCR se debe de solicitar al menos citoquímico (células, coloración de Wright, glucosa, proteínas), coloración de Gram, tinta China (identificación de hongos), serología, baciloscopia, dependiendo del agente resultante se puede realizar los diferentes estudios dirigidos tales como cultivo para aerobio, hongos, detección de antígenos: látex para bacterias y hongos (criptococo), detección de anticuerpos (ELISA, inmunodifusión), adenosin Deaminasa, PCR ²¹.

Para etiologías bacterianas el Gram tiene una sensibilidad cercana a 60-90% y una especificidad de 100%, al igual se puede solicitar, cultivo de LCR o hemocultivos. La neuroimagen no es necesaria, pero se pueden encontrar hallazgos sugestivos tales como reforzamiento meníngeo y es útil para diagnosticar las complicaciones ²²

En etiología tuberculosa los cultivos son positivos entre 52 a 83% de los casos. La sensibilidad de la tinción de ziehl neelsen BAAR es de 10-20%²³. El cultivo en medios clásicos (Lowenstein-Jensen) tarda en desarrollar el agente, aproximadamente 3 a 8 semanas con una muestra de 5 a 10 mL de LCR con una positividad del 70%. Otra prueba es el PCR que es una prueba rápida y útil, pero con una sensibilidad y especificidad bajas que van del 40 y 80% respectivamente,²⁴ y no reemplaza la microscopía y el cultivo. En los estudios de imagen como la tomografía axial computada (TAC) de cráneo su puede identificar aracnoiditis basilar, edema cerebral, infarto, tuberculoma e hidrocefalia, en la resonancia magnética (RM) es superior a la TAC al delinear el infarto de los ganglios basales y diencefalo y en delimitar lesiones del tallo cerebral ²⁵

En caso de patología viral la determinación de PCR en LCR ha sustituido a la histopatología cerebral, ya que, si bien no es el estándar de oro, pero es el método

preferido en la actualidad ya que tiene una sensibilidad del 96-98% y especificidad del 95-99%. La tomografía de cráneo suele ser muy inespecíficos y tiene una sensibilidad muy variable desde el 25-80%, siendo el hallazgo más característico por tomografía es hipo densidad en lóbulo temporal que corresponde a edema acompañado de realce con medio de contraste. La RM tiene una sensibilidad y especificidad del 90%, los hallazgos característicos son restricción en la secuencia de difusión en temporal medial y cíngulo

22

En hongos el cultivo es positivo en 75% de los casos con una sensibilidad y especificidad 87%, al igual se puede solicitar un PCR para la detección de ADN fúngico en el LCR. Se estima que este ensayo tiene 29% de sensibilidad diagnóstica y 100% de especificidad, ya que se detecta el 1,3 - β -D-glucano (BDG) es un polímero de glucosa que forma parte de la pared celular de hongos ²⁷

La prueba serológica mejor documentada para parásitos es la inmunoelectrotransferencia blot ligada a enzimas (EITB), que utiliza antígenos de glicoproteína purificada de lectina de lenteja (LLGP) para detectar anticuerpos contra *T solium* en suero, tiene sensibilidad de 98%, en imagen es indispensable solicitar TAC y RM puesto que muestran la morfología y localización de los quistes, la carga de infección, el estadio de los quistes y la presencia de inflamación circundante ²⁸

El pronóstico depende de ciertos factores tale como la edad, enfermedades crónicas, microorganismo responsable, severidad del inicio de la presentación, que inicie con alteraciones neurológicas teniendo una mayor tasa de mortalidad la disminución del nivel de conciencia, signos de hipertensión intracraneal (cefalea, vómito, papiledema bilateral), convulsiones dentro de las 24 horas, la necesidad de ventilación mecánica, y el retraso en el inicio del tratamiento⁴

Otro de los parámetros bioquímicos de líquido cefalorraquídeo, que se ha investigado que podrían hablarnos sobre la mortalidad son la presencia de hipoglucorraquia, sobre todo en infecciones de origen bacteriano, o fúngico, la hipoglucorraquia se ha asociado mayormente con la perdida de conciencia, y la presencia de vomito, que han llevado a un peor pronóstico,²⁹ sin embargo en otro estudio la hipoglucorraquia y vomito se vieron más en casos de hiperproteínorraquia en paciente con meningitis tuberculosa³⁰. En niños con meningitis bacterianas además de que el aumento de las hiperproteínorraquia se ha visto que el aumento de secuelas ²⁸

Antecedentes

Las infecciones del sistema nervioso central, han estado presente desde la antigüedad, los romanos utilizaron la palabra latina "virus" (refiriéndose a "veneno") para describir el agente causante de la enfermedad, al igual en los escritos hipocráticos describen enfermedades, con sintomatología de cefalea grave, enfermedades febriles, alteraciones del estado mental, contracciones, espasmos de los músculos, tendones, y también temblores repentinos de los miembros y extremidades, en ocasiones extensiones rígidas, hoy se considerarían como tener encefalitis y/o meningitis.²⁰

Con el paso del tiempo se han documentado varios brotes, el primero descrito, fue en Ginebra, suiza en 1805. Gaspar Vieusseux y Andre Matthey, donde se describieron de una epidemia de meningitis, los síntomas de la meningitis fueron descritos en 1884 por el médico ruso Vladimir Kernig se refería a la flexión contractura de las piernas u ocasionalmente también de los brazos que se hacía evidente sólo después de que el paciente se sentaba, en 1899 médico polaco José Brudzinski describió que con la flexión pasiva del cuello provoca la flexión de las rodillas y la pelvis^{19, 31}

Heinrich Quincke utilizó punción lumbar por primera vez en 1891 para ofrecer un análisis temprano del líquido cerebroespinal, y fue hasta 1937 donde Merrit y Fremont-Smith encontraron en un estudio de 4074 personas encontraron y definieron el citológico de LCR patológico

En el siglo XX ocurrieron varias epidemias como 7000 casos en el área de Nueva York entre 1904 y 1906, grandes brotes en campamentos militares durante el Mundial La Primera Guerra Mundial y las epidemias posteriores en Detroit, Milwaukee y Indianápolis entre 1928 y 1931, proporcionó abundantes material clínico y patológico para su estudio, y proporcionado gran impulso para los primeros ensayos de inmunoterapia, siendo la mortalidad de hasta un 90% de todos los pacientes²⁰. La introducción a finales del siglo XX de las vacunas de "Haemophilus" llevó a una disminución en la meningitis debido al tipo B. de la gripe de Haemophilus. ²¹

Para el final de siglo XIX más síntomas de la condición fueron descritos, los virus de gripe del siglo XX A y B, el adenovirus fue encontrado para ser conectado a la meningitis, en 1968, Smorodintsev probó que hay más de 200 diversos virus y su serotipo que pueden causar infecciones meníngeas. Armstrong y Lilly aislaron en 1934 el virus del líquido cerebroespinal de pacientes.²¹

La Organización Mundial de la Salud y el Banco Mundial, estiman que los brotes de meningitis bacteriana afectan anualmente unos 426.000 niños menores de 5 años, resultando mortal para aproximadamente 85.000 de ellos. En Estados Unidos, se reportan cada año cerca de 6.000 nuevos casos, de los cuales aproximadamente la mitad ocurre en menores de 18 años. Es letal en el 5 por ciento de los pacientes; con agentes como el S pneumoniae llega a serlo hasta en el 20 por ciento.²²

Según el informe de la OMS, 2.731 casos de meningitis bacteriana y 13 muertes, con una tasa de letalidad de 0.47% en Estado Unido y Europa.²² Así es que todos los casos obtenidos fueron importados, siendo 320 casos presentados en el año 2000.

Se estima que en 2016 a nivel mundial la incidencia de meningitis aumento de 2-50 millones en 1990 a 2-82 millones en 2016, aunque el número estimado de muerte ha disminuido un 21% desde entonces que a nivel mundial sería un aproximado de 403,012 personas sin embargo ha aumentado en la distribución geográfica y en edades siendo estas cada vez menores, dejando así más incapacidades en los pacientes afectados 15-30%, los agente que se han documentado con más secuelas son neumococo, h influenza, meningococo⁴, aunque en otros estudios se ha encontrado otros patógenos predominante tales como estreptococo de tipo b, escherichia coli, listeria, s pneumonia, klebsiella⁵

Igualmente, en Latinoamérica y el Caribe, en reciente revisión de datos epidemiológicos, se estimó la incidencia de meningitis por Haemophilus influenzae en aproximadamente 35 por 100.000, especialmente en menores de 5 años, con una letalidad de 12.5%²²

En México, en el periodo de 2003 a 2009 el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) registro un promedio de 60 casos de meningitis meningocócica por fueron secundario a Neisseria meningitidis, con predominio de edades menor de 5 años el 62.5% de los casos, y en mayores de 20 años corresponde el 29%.²³

Hallazgos recientes han mencionado la contribución de un panel de proteínas expuestas en la superficie de GBS en el cruce de la barrera hematoencefálica es un paso crucial para determinar la severidad de las enfermedades cerebrales²⁴

Las alteraciones en la concentración de las proteínas en el LCR son normalmente causada ya sea por el aumento del paso de proteínas desde el plasma hacia el LCR, y secundarias a la alteración de la barrera hematoencefálica o por obstrucción de la circulación, al igual el aumento de la síntesis o de la liberación de proteínas, traduciéndose con el aumento de daño de la barrera hematoencefálica secundario a la inflamación, la permeabilidad de esta barrera genera un aumento en la concentración de proteína en el LCR secundario en procesos sobre todo degenerativos o destructivos, ya que en estos existe una liberación de proteínas en LCR²⁶, las alteraciones de la hipoglucorraquia aunque no es conocido bien el mecanismo del porqué, se ha visto vinculado con la mortalidad, mayores secuelas^{27,29}

Planteamiento del problema

Se ha visto que el daño de la barrera encefálica secundaria al evento inflamatorio y destructivo de esta genera una liberación de proteína al líquido cefalorraquídeo, por lo tanto, se presenta con un aumento de este, se puede interpretar que en mayor cantidad de proteínas en líquido cefalorraquídeo hay mayor daño, al igual que la hipoglucorraquia se ha visto que se vincula con el aumento de microorganismo y se ha visto que podría tener peor pronóstico en la calidad de vida y sobrevida de los afectados

Por lo que en este estudio se pretende relacionar el nivel de proteinorraquia e hipoglucorraquia en pacientes con meningitis y su impacto en la sobrevida

Justificación

La meningitis es generada por diferentes agentes patógenos, se ha conocido desde la antigüedad sus diferentes manifestaciones, desde cefalea, fiebre, convulsiones, y sus diferentes paraclínicos para sospecha y confirmación de la enfermedad.

Se ha encontrado en estudios la relación de la meningitis y los diferentes niveles de proteínas y la relación con el tiempo de evolución siendo estas menores en enfermedad temprano y mayores en enfermedad tardía, sin embargo, no se ha encontrado alguna relación en tanto a la sobrevida de esta enfermedad con los niveles de proteína, dado que en teoría si se encuentra un aumento de proteínas en el líquido cefalorraquídeo hablaría de un mayor daño a nivel cerebral, al igual se ha argumentado que la disminución de los niveles de glucosa en líquido cefalorraquídeo se ha visto con mayor mortalidad y discapacidad en los pacientes.

Por lo que en este estudio se pretende brindar información de la relación de los diferentes agentes con los niveles de proteína y niveles de glucosa en el líquido cefalorraquídeo y su sobrevida, ya que no existe precedente de dicho estudio o reporte de datos locales ni nacionales.

Esta información nos ayudaría para optimizar la terapéutica, disminuyendo el retraso en el manejo, mejorando la mortalidad de los pacientes, y conocer el pronóstico desde un inicio del paciente.

Pregunta de investigación

¿Existirá diferencia entre las distintas características bioquímicas del líquido cefalorraquídeo y desenlace de sobrevivencia en los pacientes con meningitis?

Objetivos

General

Describir las características bioquímicas del líquido cefalorraquídeo y desenlace de sobrevivencia en los pacientes con meningitis en el Hospital General de Mexicali

Específico

- Establecer la relación de niveles de proteína en líquido cefalorraquídeo y mortalidad
- Establecer la relación de niveles de glucosa en líquido cefalorraquídeo y sobrevivencia
- Cociente glucosa LCR/ glucosa sérica
- Determinar la relación de meningitis con VIH positivo
- Conocer si existe una relación entre meningitis el consumo de droga y mortalidad
- Describir lo agente etiológico demostrados

Hipótesis

H0: lo niveles de proteínas de líquido cefalorraquídeo y glucosa en los pacientes con meningitis, será igual en los pacientes que fallecieron y sobrevivieron

H1: lo niveles de proteínas de líquido cefalorraquídeo y glucosa en los pacientes con meningitis, será diferente en los pacientes que fallecieron y sobrevivieron

Metodología

Diseño del estudio

Observacional, descriptivo, analítico, ambispectivo, transversal, no intervención

Población de estudio

Pacientes mayores de 18 de edad ingresados al Hospital General de Mexicali con el diagnóstico de meningitis

Periodo de captura de datos

Enero 2016- junio 2022

Lugar de realización

Hospital General de Mexicali

Técnica de muestreo

A conveniencia, no probabilístico

Criterios de selección

Inclusión

- >18 edad
- Con diagnóstico de meningitis
- Resultado del citoquímico
- Cualquier género
- A partir de 2016-2022

Exclusión

- Proveniente de otra unidad con meningitis

Eliminación

- Reporte de citoquímico incompleto
- Reporte de expediente incompleto

Descripción de las variables

Variable	Definición	Operacional	Tipo de variable
Edad	Tiempo de vida de un organismo. ²⁸	Años	Numérica continua
Género	Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres comunes ²⁸	0. Femenino 1. Masculino	Nominal dicotómica
Convulsiones	Contracción intensa e involuntaria de los músculos del cuerpo, de origen patológico. ²⁸	0. Presente 1. Ausente	Nominal dicotómica
Líquido céfalo raquídeo	Dicho de un líquido: Incoloro, transparente y ligeramente alcalino, en el que están sumergidos los centros nerviosos de los vertebrados, y que llena también los ventrículos del encéfalo ejerciendo sobre ellos una acción protectora ²⁸	0. Normal 1. Alterado	Nominal dicotómica
Cultivo	Método de obtención de microorganismos, células o tejidos mediante siembras controladas en medios adecuados. ²⁸	0. Negativo 1. Positivo Agente	Nominal dicotómica
Citoquímico	Investiga la composición química de las sustancias celulares y su localización, por medio de métodos que permiten la observación microscópica de las mismas. ²⁸	0. Negativo 1. Positivo Agente	Nominal dicotómica
GeneXpert	Prueba de biología molecular que permite un diagnóstico bacteriológico y susceptibilidad a la rifampicina ¹⁶	0. Negativo 1. Positivo	Nominal dicotómica
Tinción de gram	Frotis de LCR usada para clasificar bacterias sobre la base de sus firmas, tamaños, morfología y tipo de células ¹⁶	0. Negativo 1. Positivo	Nominal dicotómica

Estancia intrahospitalaria	Número de días que, permanecen los pacientes internados en el hospital. ²⁸	Días	Discreta
Comorbilidad	Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas. ²⁸	0. Ausente 1. Diabetes mellitus 2. Hipertensión arterial sistémica 3. Pbesidad 4. VIH 5. Otras	Nominal
Muerte	Cesación o término de la vida. ²⁸	0. Ausente 1. Presente	Nominal dicotómica

Plan de análisis

Se realizo en base a frecuencias y porcentaje que se presentan en cuadros, tablas y gráficas en Excel, programa Minitab versión 21.

Las variables numéricas se expresan como media.

Aspecto éticos y normativos

La presente investigación es acorde con los lineamientos que en materia de investigación y ética se encuentran establecidos en las normas e instructivos institucionales. Se clasifica como una investigación sin riesgo. Se solicitará autorización por Comité Local de Investigación y de las autoridades del hospital.

No requiere autorización por escrito de familiares o pacientes ya que no influyen en el manejo y la evolución de los pacientes. Se realizará solo con fines didácticos, se mantendrá la confidencialidad de la información obtenida de los expedientes físicos de las pacientes participantes y no se realizará ningún proceso invasivo.

Resultados

Se incluyeron 49 expedientes la media de edad fue de 37.1 años (18 a 72 años), la media de edad de los sobrevivientes fue de 35 años (20 a 56 años). Los que fallecieron la media fue de 38.5 con DE: 16.17 (18-72), no teniendo una correlación entre la edad de vivo y fallecido con una $t = -0.69$, $p = 0.49$, del total de pacientes 35 fueron varones (71%). De los cuales fallecieron el 45% con edades media de 39 años con DE 16.9, y del género femenino que fallecieron fueron 7, siendo este el 50%.

La media de proteínas en LCR fue de 227 mg/dl con una DE 369, la media de proteínas totales del LCR en pacientes que fallecieron fue de 178 (DE 162.17) comparado con los que sobrevivieron 271 (DE 484) $t = 0.88$ con una $p = 0.38$. Los niveles de glucosa en LCR la media fueron de 40.8 mg/dL, las de defunciones fueron de 30.7 mg/dL (DE: 39.3), y sobrevivieron 49.8 mg/dL (DE 36), $t = 1.76$, $p = 0.08$

La media del cociente de la glucosa de LCR/ glucosa sérica de los pacientes que sobrevivieron fue de 0.404 DE: 0.253 y de los que fallecieron la media 0.221 DE:0.176, siendo esta relación más baja en los pacientes que fallecieron con un $t = 2.86$, $p = 0.006$ (OR 0.98 IC 95% 0.96-1.003)

Las etiologías fueron 14 bacteriana de los cuales 6 fallecieron con mortalidad de 42%, virales fueron 9 con 3 fallecidos con un 33%, fúngicas 4 con 4 fallecidos teniendo una mortalidad del 100%, 1 paciente con parásito con 100 % de mortalidad, 21 de etiologías no específicas con 9 defunciones teniendo mortalidad de 42%

Del total de pacientes incluidos 16 tenían el diagnóstico de VIH, de los cuales fallecieron 10, siendo un 62% de los pacientes. En ellos, los niveles de glucosa en LCR fueron menores con media de 19.7, DE: 16.4 a comparación de los pacientes que sobrevivieron con una media de 45.17, con DE: 5.78, con un valor de $T = 3.62$, valor de $p = 0.003$ (OR 1.6 IC 95% 1.03-40.56)

La relación glucosa LCR/sérica fue menor en el grupo de etiología bacteriana y fúngica comparadas con el resto de las etiologías. La sobrevivencia en cuanto al grupo de bacteriana tuvo una media de muerte de 0.048 (DE:0.0671)

Prueba ANOVA de los subgrupos con la diferente etiología encontrada al comparar la relación glucosa LCR/ glucosa sérica se encontró que en bacterianas como fúngicas presentaban los niveles más bajos, bacterianas con una media de 0.07 DE:0.07, viral: media: 0.52, DE: 0.19, fúngica con una media 0.078 con DE: 0.110, parasitaria: media de 0.24, con una $p = 0.00001$, al igual al comparar los niveles de glucosa de LCR bacterianas tenía una media de 21.21 con una DE: 26.67, virales media de 67.9, DE: 46.5, fúngicas: media de 10.75 DE: 16.26, parasitaria con media de 36, siendo esta menor en las bacterianas y en fúngicas, al igual se encontró una p significativa de 0.017 al comparar los niveles de glucosa de LCR con todas las etiologías

Se utilizó la correlación de t student para medir la relación entre los niveles de proteínas, glucosa de líquido cefalorraquídeo, electrolito sérico y se comparó con la sobrevivencia de estos, además de las diferentes características de los pacientes, donde se encontró una moderada correlación positiva entre los niveles de proteínas, glucosa de líquido cefalorraquídeo con una correlación débil positiva con la mortalidad ($t = 0.88$ $p = 0.38$), así como sin correlación con los niveles de glucosa en líquido cefalorraquídeo y mortalidad ($t = 1.76$, $p = 0.08$).

Al comparar los niveles de glucosa de LCR en paciente con VIH de los que sobrevivieron y los que no, se encontró con un p significativa de 0.003 teniendo un riesgo de 0.98 más fallecer los pacientes

que presentan glucosa baja en LCR, Con la prueba ANOVA de subgrupos con las etiologías se encontró p significativa de 0.0001 en pacientes y relación glucosa LCR/glucosa sérica de líquidos cefalorraquídeo siendo estas menores en bacterianas y fúngicas a comparación de las demás, al igual que lo niveles de glucosa en LCR fueron menores en estas dos etiologías.

DISCUSION

Este trabajo permite conocer las principales etiologías de meningitis en nuestros pacientes, sin embargo, llama la atención un grupo grande sin diagnóstico etiológico. Esto motivo la realización del estudio. Además de buscar una estrategia alternativa al diagnóstico de cultivo, moleculares ya que difícilmente se encuentra disponibles en nuestro medio y el poder predecir con instrumentos más accesibles que nos orienten a la terapéutica de forma rápida, el poder hacer la distinción disminuiría el tiempo de estancia hospitalaria, y disminución de infecciones nosocomiales, para ello se buscó encontrar diferenciación entre cada etiología, mediante el LCR, que es lo que se tiene disponible en el hospital. Así es que se investigó las diferencias entre cada etiología y si tenían alguna diferencia en la sobrevida. Estudios previos similares al nuestro como Stephen B. Freedman observó en 2001 en 44 paciente con diagnóstico de meningitis bacteriana, comparo los diferentes niveles de leucocitos, y su valor predictivo con meningitis bacteriana, al igual dio a conocer otros predictores tales como glucosa del líquido cefalorraquídeo, proteínas, la relación glucosa líquido cefalorraquídeo y el conteo de leucocitos, con la conclusión de que no necesariamente la ausencia de pleocitosis descartaba meningitis si no había más predictores que podían llevar a diagnóstico de las diferentes etiologías³³, Michelle Troendle y Alexis Pettigrew en el 2019 realizaron un estudio de casos de meningitis sin pleocitosis, en donde recabó 124 casos confirmados por PCR y cultivo, en este estudio se estudiaron otros marcadores como las proteínas, estas se vieron elevadas, 15-45 mg/dl, como predictor de meningitis, a igual el cociente glucosa LCR/ glucosa sérica en el cual se podía sospechar de esta patología si la relación era menor de 0.5, aunque no se comparó con su mortalidad.³⁴

El estudio de Noureldein et al, en el 2018 no hubo aumento de las proteínas del líquido cefalorraquídeo ni hubo diferencia en la sobrevida de lo paciente, ni el aumento de leucocitosis, pero si se vio con la disminución de la glucosa en líquido cefalorraquídeo, y esto se cree que es por el aumento de los metabolitos de citoquinas y óxido nítrico genera una respuesta de citoquinas que intervienen con el adecuado funcionamiento mitocondrial que causa un aumento en el consumo de glucosa generando una disminución del líquido cefalorraquídeo, con disminución de la funcionalidad cerebral.³⁵

En cuanto a los pacientes con VIH del estudio, desconocíamos la carga viral y el conteo de CD4 que tenían o si estaban en tratamiento antirretroviral, sobre todo para descartar una meningitis por VIH, existe poca literatura en cuanto a este grupo de paciente, solo se encontró en la literatura que la disminución de leucocitos es un factor de mal pronóstico encontrándose vinculado con la mortalidad y esto lo relacionan con la progresión que se debe a la disfunción de la inmunidad celular y la actividad de los macrófagos/monocitos, sin embargo no se ha encontrado una relación significativa en comparación de los pacientes sin VIH, en nuestro estudio no se encontró relación con la disminución de leucocitos en LCR y la mortalidad en esta población³⁶. Lo que si se encontró fue la glucopenia con un aumento en la mortalidad y al igual que el cociente glucosa LCR/ Glucosa sérica ser menor en los pacientes que fallecieron, sobre todo en las etiologías bacterianas y fúngicas.

CONCLUSIONES

Con el cociente glucosa LCR / glucosa sérica se observó que al estar bajo se relacionaron con mayor mortalidad, al compararlo con las diferentes etiologías se encontró que estaban más vinculada a etiología bacterianas, siendo un factor que predice mortalidad, al igual que al comparar lo nivel de glucosa, siendo menor en la etiologías bacteriana y fúngica, en el grupo de pacientes con VIH la sobrevivida fue menor en los pacientes que presentaron nivel de glucosa bajos. Sin embargo, no se encontró relación con proteína, electrolito del LCR ni diferencias estadísticamente significativas.

Así es que esta relación nos podría orientar a etiologías de origen bacteriano, para el temprano inicio de tratamiento especializado en caso de no tener el recurso del cultivo para disminuir la mortalidad de los pacientes, aún falta estudios que apoyen esto.

Referencia

1. Ginebra. (2015). *Managing meningitis epidemics in Africa: a quick reference guide for health authorities and health-care workers*. Organización Mundial de la Salud. (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/154595/WHO_HSE_GAR_ERI_2010.4_Rev1_eng.pdf?sequence=1).
2. GBD 2016 Meningitis Collaborators (2018). Global, regional, and national burden of meningitis, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology*, 17(12), 1061–1082. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30387-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30387-9)
3. Attia, J. (1999). Does This Adult Patient Have Acute Meningitis? *JAMA*, 282(2), 175. doi:10.1001/jama.282.2.175
4. J Michael Miller, Matthew J Binnicker, Sheldon Campbell, Karen C Carroll, Kimberle C Chapin, Peter H Gilligan, Mark D Gonzalez, Robert C Jerris, Sue C Kehl, Robin Patel, Bobbi S Pritt, Sandra S Richter, Barbara Robinson-Dunn, Joseph D Schwartzman, James W Snyder, Sam Telford, III, Elitza S Theel, Richard B Thomson, Jr, Melvin P Weinstein, Joseph D Yao (Ed.). (2018). *A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology* (Vol. 67, Número 6). *Clinical Infectious Diseases*
5. Pelkonen, T., Roine, I., Monteiro, L., Correia, M., Pitkäranta, A., Bernardino, L., & Peltola, H. (2009). Risk factors for death and severe neurological sequelae in childhood bacterial meningitis in sub-Saharan Africa. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 48(8), 1107–1110. <https://doi.org/10.1086/597463>
6. Furyk, J. S., Swann, O., & Molyneux, E. (2011). Systematic review: neonatal meningitis in the developing world. *Tropical medicine & international health : TM & IH*, 16(6), 672–679. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2011.02750.x>
7. Allan R. Tunkel, Carol A. Glaser, Karen C. Bloch, James J. Sejvar, Christina M. Marra, Karen L. Roos, Barry J. Hartman, Sheldon L. Kaplan, W. Michael Scheld, Richard J. Whitley (Ed.). (2008). *The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America* (Vol. 47, Número 3). *Clinical Infectious Diseases*.
8. Helbok, R., Pongpakdee, S., Yenjun, S., Dent, W., Beer, R., Lackner, P., Bunyaratvej, P., Prasert, B., Vejjajiva, A., & Schmutzhard, E. (2006). Chronic meningitis in Thailand. Clinical characteristics, laboratory data and outcome in patients with specific reference to tuberculosis and cryptococcosis. *Neuroepidemiology*, 26(1), 37–44. <https://doi.org/10.1159/000089236>
9. Vezzani, A., Fujinami, R. S., White, H. S., Preux, P. M., Blümcke, I., Sander, J. W., & Löscher, W. (2016). Infections, inflammation and epilepsy. *Acta neuropathologica*, 131(2), 211–234. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1481-5>

10. Michael, B. D., & Solomon, T. (2012). Seizures and encephalitis: clinical features, management, and potential pathophysiologic mechanisms. *Epilepsia*, 53 Suppl 4, 63–71. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03615.x>
11. Arda, B., Sipahi, O.R., Atalay, S., & Ulusoy, S. (2007). Pooled Analysis of 2,408 Cases of Acute Adult Purulent Meningitis from Turkey. *Medical Principles and Practice*, 17, 76 - 79.
12. Mazigo, H. D., Morona, D., Kweka, E. J., Waihenya, R., Mnyone, L. L., & Heukelbach, J. (2013). Epilepsy and tropical parasitic infections in Sub-Saharan Africa: A review. *Tanzania journal of health research*, 15(2), 102–119. <https://doi.org/10.4314/thrb.v15i2.5>
13. Bonello, M., Michael, B. D., & Solomon, T. (2015). Infective Causes of Epilepsy. *Seminars in neurology*, 35(3), 235–244. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1552619>
14. Górska, K., Blaszkowska, J., & Dzikowiec, M. (2018). Neuroinfections caused by fungi. *Infection*, 46(4), 443–459. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1152-2>
15. Schwartz, S., Kontoyiannis, D. P., Harrison, T., & Ruhnke, M. (2018). Advances in the diagnosis and treatment of fungal infections of the CNS. *The Lancet. Neurology*, 17(4), 362–372. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30030-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30030-9)
16. Rimério, C. A., De Oliveira, R. S., de Almeida Bonatelli, M. Q., Nucci, A., Costa, S. C., & Bonon, S. H. (2015). Human herpesvirus infections of the central nervous system: laboratory diagnosis based on DNA detection by nested PCR in plasma and cerebrospinal fluid samples. *Journal of medical virology*, 87(4), 648–655. <https://doi.org/10.1002/jmv.24134>
17. Ellul, M. A., Benjamin, L., Singh, B., Lant, S., Michael, B. D., Easton, A., Kneen, R., Defres, S., Sejvar, J., & Solomon, T. (2020). Neurological associations of COVID-19. *The Lancet. Neurology*, 19(9), 767–783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
18. World Health Organization. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 61. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331605>
19. Helbok, R., Pongpakdee, S., Yenjun, S., Dent, W., Beer, R., Lackner, P., Bunyaratvej, P., Prasert, B., Vejjajiva, A., & Schmutzhard, E. (2006). Chronic meningitis in Thailand. Clinical characteristics, laboratory data and outcome in patients with specific reference to tuberculosis and cryptococcosis. *Neuroepidemiology*, 26(1), 37–44. <https://doi.org/10.1159/000089236>
20. Tyler K. L. (2010). Chapter 28: a history of bacterial meningitis. *Handbook of clinical neurology*, 95, 417–433. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(08\)02128-3](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(08)02128-3)
21. Tyler, S. F. F. B. (2010). History of Neurology. *Handbook of Clinical Neurology*. El Sevier. DOI: 10.1080/0964704X.2011.595653
22. Valle-Murillo, M. A., & Amparo-Carrillo, M. E. (Eds.). (2017). *Infecciones del Sistema Nervioso Central, parte 1: Meningitis, Encefalitis y Absceso cerebral* (Vol. 18, Número 2). *Revista Mexicana de Neurociencias*
23. De epidemiologia, D. G. (2010). *Meningitis Meningocócica*. http://www.issste-cmn20n.gob.mx/Archivos%20PDF/MENINGITIS_CARTA_PAGINA-HLG.pdf
24. Tazi, A., Bellais, S., Tardieux, I., Dramsi, S., Trieu-Cuot, P., & Poyart, C. (2012). Group B Streptococcus surface proteins as major determinants for meningeal tropism. *Current opinion in microbiology*, 15(1), 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2011.12.002>

25. Julia Derk, Hannah E. Jones, Christina Como, Bradley Pawlikowski and Julie A. Siegenthaler (Ed.). (2021). *Living on the Edge of the CNS: Meninges Cell Diversity in Health and Disease* (Vol. 15, Número 703944.). Frontier Cellular Neuroscience.
26. World Health Organization. (2015). Managing meningitis epidemics in Africa: a quick reference guide for health authorities and health-care workers, Revised 2015. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/154595>
27. Cecília Martínez Brú e Isabel Llompарт Alabern (Ed.). (2002). Recomendaciones para el estudio de las proteínas del líquido cefalorraquídeo (Vol. 21, Número 2). REVISTA QUÍMICA CLÍNICA.
28. Pelkonen, T., Roine, I., Monteiro, L., Correia, M., Pitkäranta, A., Bernardino, L., & Peltola, H. (2009). Risk factors for death and severe neurological sequelae in childhood bacterial meningitis in sub-Saharan Africa. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 48(8), 1107–1110. <https://doi.org/10.1086/597463>
29. Zhang, C., Tan, Z. & Tian, F. (Ed.). (2020). *Impaired consciousness and decreased glucose concentration of CSF as prognostic factors in immunocompetent patients with cryptococcal meningitis* (Vol. 20, Número 69). BMC Infectious Diseases volume.
30. Jun-Li Wang, Chao Han, Feng-Lian Yang, Mao-Shui Wang, Yu He (Ed.). (2021). Normal cerebrospinal fluid protein and associated clinical characteristics in children with tuberculous meningitis (Vol. 53, Número 1). *Annals of Medicine*.
31. Wilhelm B Jan, V. M. R. (Ed.). (2012). Historia y epidemiología del meningococo (Vol. 83, Número 6). *Revista Chilena de Pediatría*.
32. REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: Diccionario de la lengua española, 23.ª ed., [versión 23.5 en línea]. <https://dle.rae.es>
33. Freedman SB, Marrocco A, Pirie J, Dick PT. Predictors of Bacterial Meningitis in the Era After Haemophilus influenzae. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(12):1301–1306. doi:10.1001/archpedi.155.12.1301
34. Troendle M, Pettigrew A. A systematic review of cases of meningitis in the absence of cerebrospinal fluid pleocytosis on lumbar puncture. *BMC Infect Dis*. 2019 Aug 5;19(1):692. doi: 10.1186/s12879-019-4204-z. PMID: 31382892; PMCID: PMC6683453
35. Noureldein, M., Mardare, R., Pickard, J. et al. Cerebrospinal fluid protein and glucose levels in neonates with a systemic inflammatory response without meningitis. *Fluids Barriers CNS* 15, 8 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12987-018-0095-4>
36. Madhi SA, Madhi A, Petersen K, Khoosal M, Klugman KP. Impact of human immunodeficiency virus type 1 infection on the epidemiology and outcome of bacterial meningitis in South African children. *Int J Infect Dis*. 2001;5(3):119-25. doi: 10.1016/s1201-9712(01)90085-2. PMID: 11724667.
37. Djukic, M., Lange, P., Erbguth, F. et al. Spatial and temporal variation of routine parameters: pitfalls in the cerebrospinal fluid analysis in central nervous system infections. *J Neuroinflammation* 19, 174 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02538-3>
38. Ai, J., Xie, Z., Liu, G. et al. Etiology and prognosis of acute viral encephalitis and meningitis in Chinese children: a multicentre prospective study. *BMC Infect Dis* 17, 494 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2572-9>

39. Mazamay, S., Guégan, JF., Diallo, N. et al. An overview of bacterial meningitis epidemics in Africa from 1928 to 2018 with a focus on epidemics “outside-the-belt”. *BMC Infect Dis* 21, 1027 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06724-1>

Anexo

Tabla 1. Características típicas del LCR y estudios complementarios en las diferentes etiologías.					
Parámetros	Bacteriano	Viral	Fúngico	Tuberculosis	Parasito
Presión (mm H2O)	>180	Normal	Variable	>180	180- 300
Conteo glóbulos blanco	1000-10 000 Promedio: 1195 Rango: <100-20 000	<300 Promedio:100 Rango: 100-1000	20- 500	50- 500 Promedio: 200 Rango: <50-4000	<300
Neutrófilos (%)	>80	<20	<50	20	<50
Proteínas (mg/dl)	100-500	Normal o ligeramente elevada	Elevada	150-200	50-300
Glucosa (mg/dl)	<40	>40	<40	<40	<40
Coloración de gram (% cultivo)	60-90	Negativo	Negativo	37-87	Negativo
Cultivo (% positivos)	70-85	50	20-50	52-83	-
Pruebas especiales	Gram, cultivo	PCR	Cultivo, PCR	Cultivo, BAAR, PCR, TAC, RM	EITB, PCR, TAC, RM

Características basales		
	Vivo (n=26)	Fallecidos (n=23)
Edad	18-72 (38.5)	20-56 (35.69)
Hombres, (%)	18 (51%)	16 (45%)
Estancia intrahospitalaria (días)	22	14
Diabetes (%)	4 (15)	2 (8)
Hipertensión arterial sistémica (%)	4 (15)	4 (17)
Tabaquismo (%)	4 (15)	9 (39)
Drogadicción (%)	11 (42)	11 (47)
Alcoholismo (%)	6 (23)	4 (17)
VIH (%)	6 (23)	10 (43)
Glucosa LCR (media mg/dl)	3- 183 (49.8)	0- 184 (30.7)
Proteína LCR (media mg/dl)	1-2490 (271)	1-670 (178)
Relación glucosa líquido cefalorraquídeo/glucosa sérica	0.01-1.03 (0.404)	0.006-0.45 (0.221)

Tabla1. Características basales de la población

Etiologías		
	Vivo (n=26)	Fallecidos (n=23)
Bacterianas (%)	8 (57)	6 (42)
Virales (%)	6 (66)	3 (33)
Fúngicas (%)	0	4 (100)
Parasitaria (%)	0	1 (100)
No específico (%)	12 (57)	9 (42)

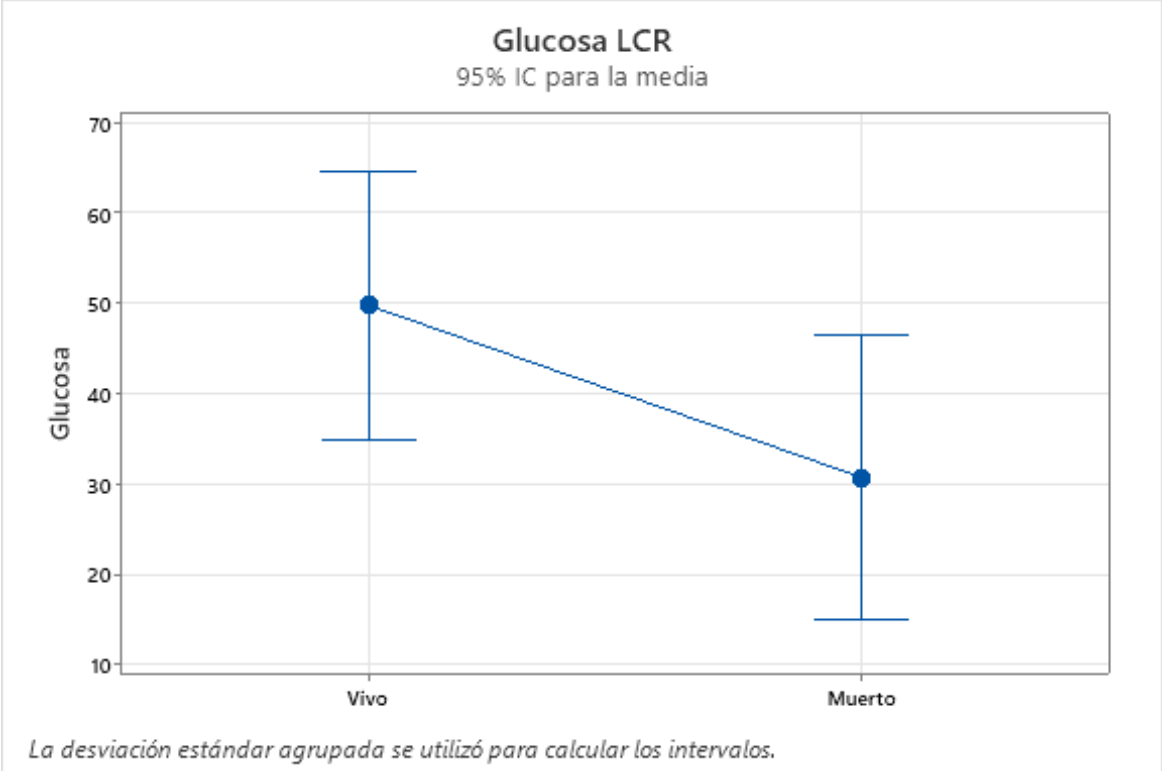
Tabla 2. Etiologías

Variables	Vivos (n=26)	Muertos (n=23)	Odd Ratio (95% IC)	Valor p
Leucocitos LCR	0-11462 (726.708)	0-23550 (1270)	0.999 (0.9998-1.0001)	0.459
Proteína LCR	1-2490 (271.2)	1-670 (178)	0.997(0.9946-1.0012)	0.221
Glucosa LCR	3- 183 (49.8)	0- 184 (30.7)	0.992 (0.9777-1.0170)	0.08
Glucosa LCR/ glucosa sérica	0.01-1.03 (0.404)	0.006-0.45 (0.221)	0.98 (0.96-1.003)	0.006
VIH (%)	3 (11)	8 (34)	1.528 (0.3773-6.1872)	0.552
Drogas (%)	11 (42)	11 (47)	1.818(0.4558-7.2521)	0.397

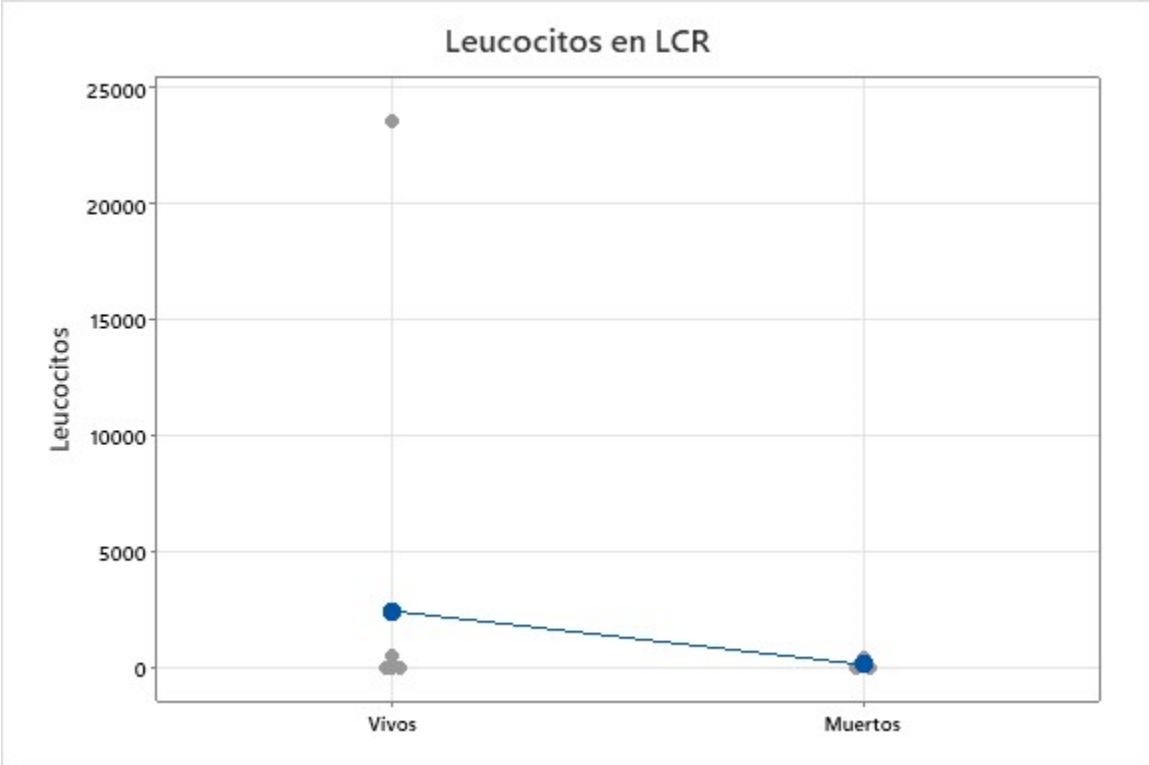
Tabla3. Resultados

Características de las etiologías del LCR por variables					
	Bacteriana (n=14)	Viral (n=9)	Fúngica (n=4)	Parasitaria (n=1)	No específica (n=21)
Hombre, %	10 (71)	6 (66)	2 (50)	1 (100)	17 (80)
Mujer, %	4 (28)	3 (33)	2 (50)	0	4 (20)
Muerte, %	6 (42)	3 (33)	4 (100)	1 (100)	9 (42)
Sobrevivientes, %	8 (57)	6 (66)	0	0	12 (57)
Variables de LCR					
Leucocitos	3588 (12-23550)	343 (8-2232)	159 (7-568)		⁰ 213 (0-3312)
Proteínas	383 (1-2490)	166.6 (32-520)	90.5 (24.2-186)	198	177.1 (1-709)
Glucosa	21.21 (0-93)	67 (37-184)	10.75(1-35)	36	48.24 (15-183)
Glucosa LCR/Glucosa sérica	0.078 (0-0.216)	0.502 (0.3106-0.8989)	0.078 (0.0139-0.2431)	0.246575342	0.407 (0.131-1.035)
VIH, %	3 (21)	2 (22)	3 (75)	1 (100)	7 (33)
Drogas, %	5 (35)	3 (33)	2 (50)	0	12 (57)

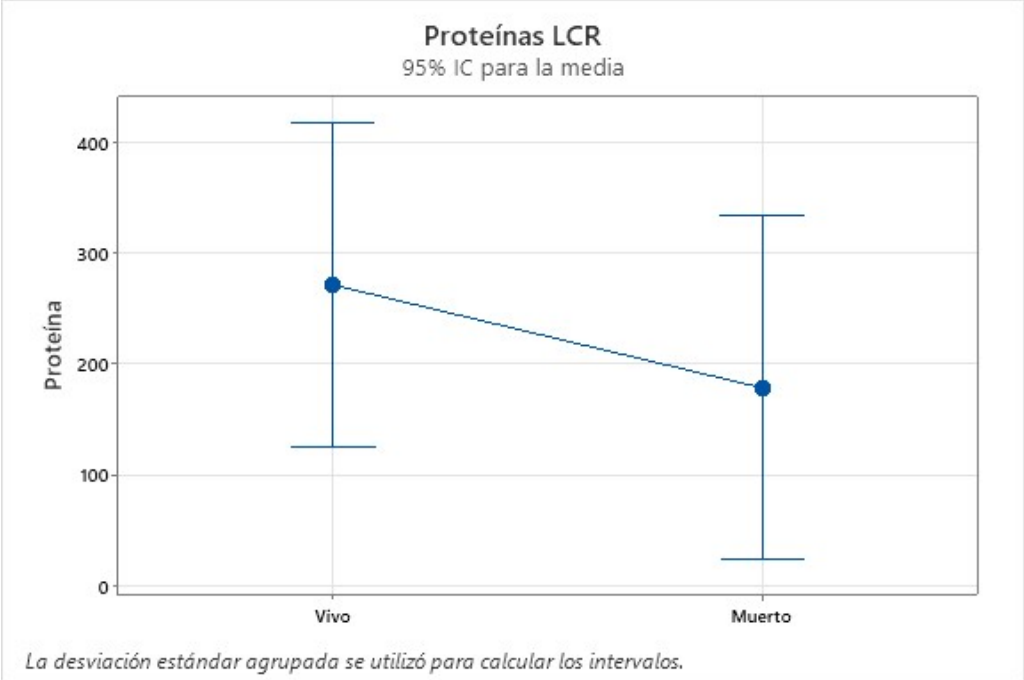
Tabla4.Carateristicas de las etiologías con variables



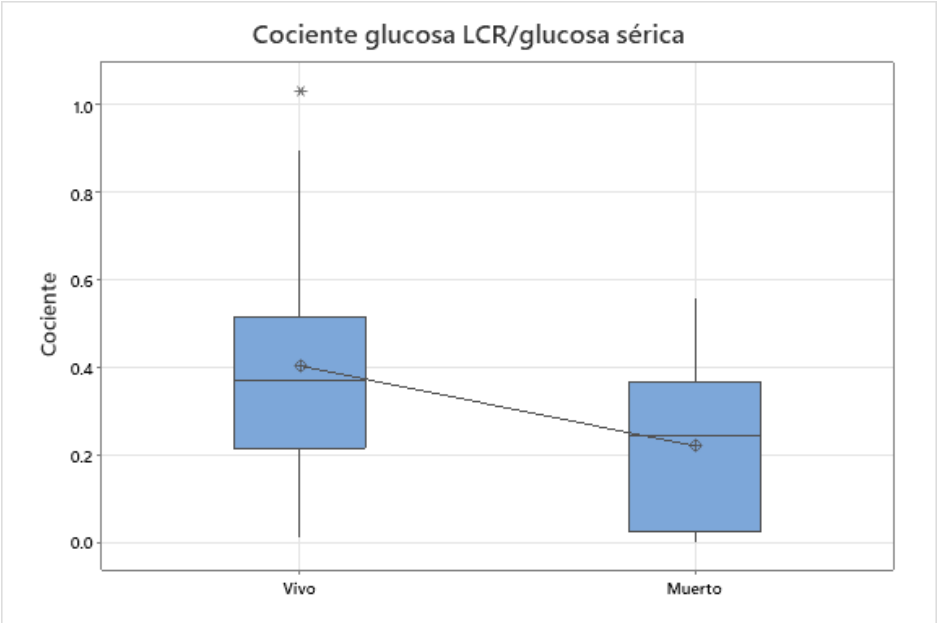
Gráfica1. Niveles de glucosa en líquido cefalorraquídeo.



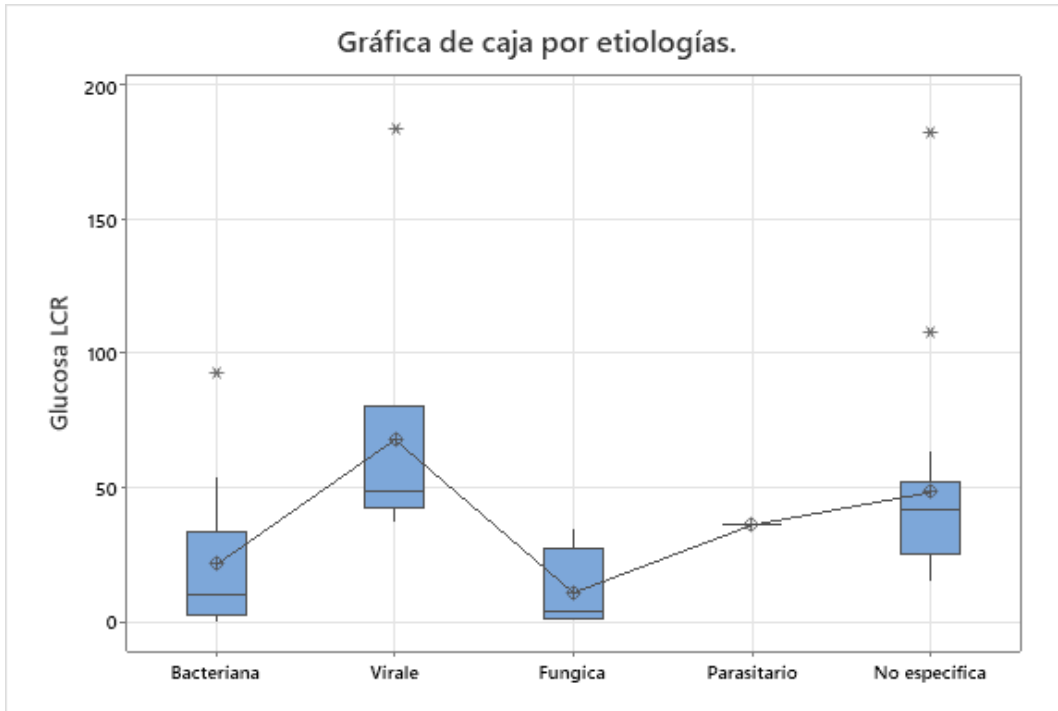
Gráfica2. Niveles de leucocitos en líquido cefalorraquídeo.



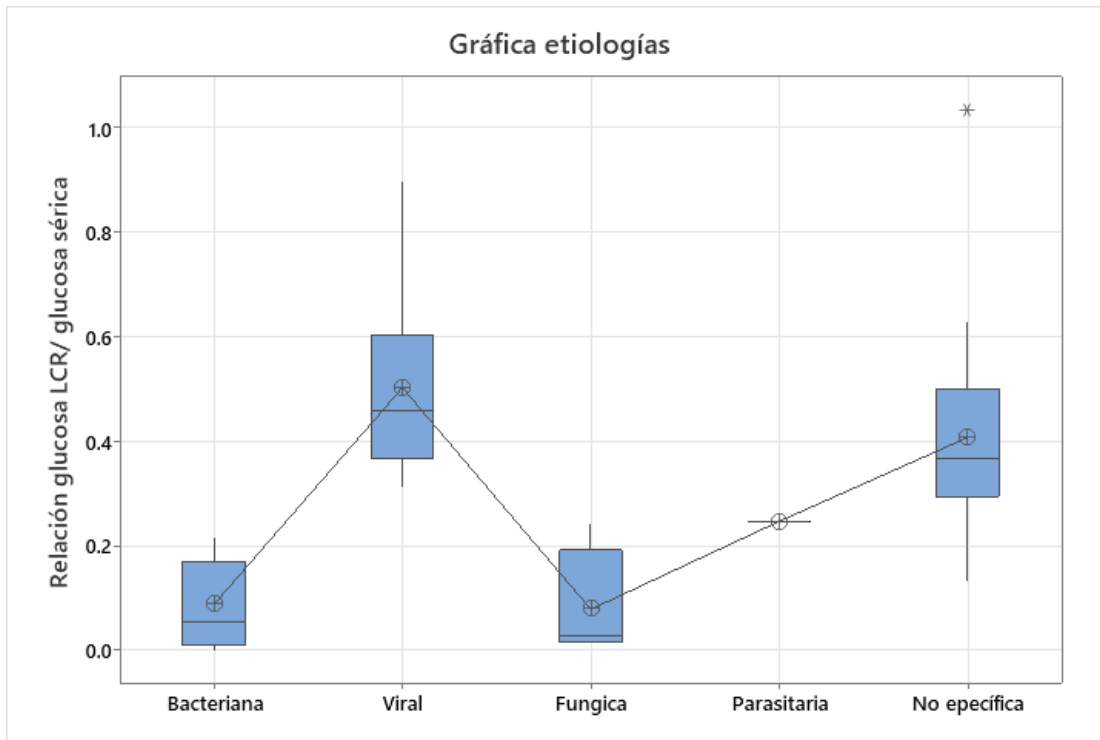
Gráfica3. Niveles de proteínas en líquido cefalorraquídeo.



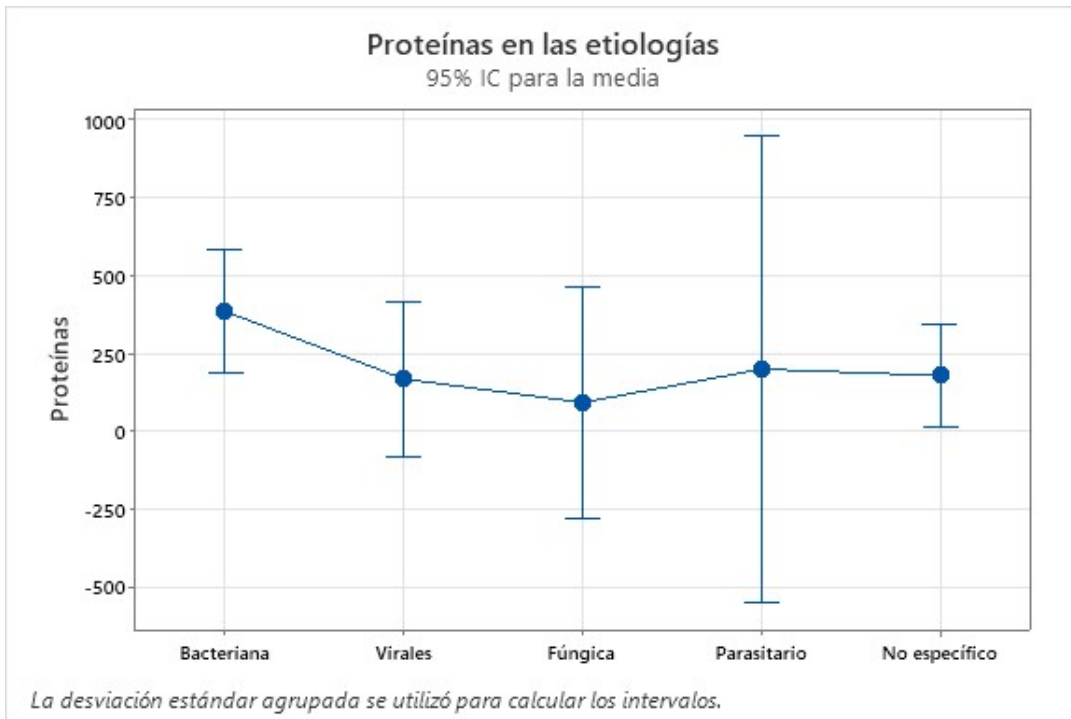
Gráfica4. Cociente glucosa LCR/glucosa sérica.



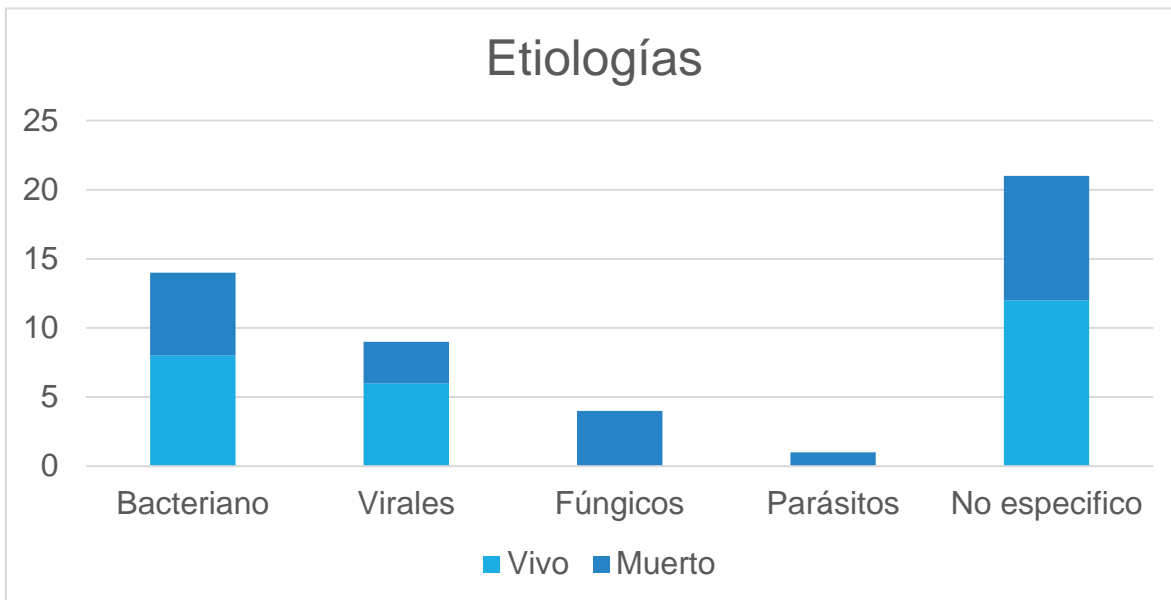
Gráfica5. Comparación de glucosa de LCR en las diferentes etiologías



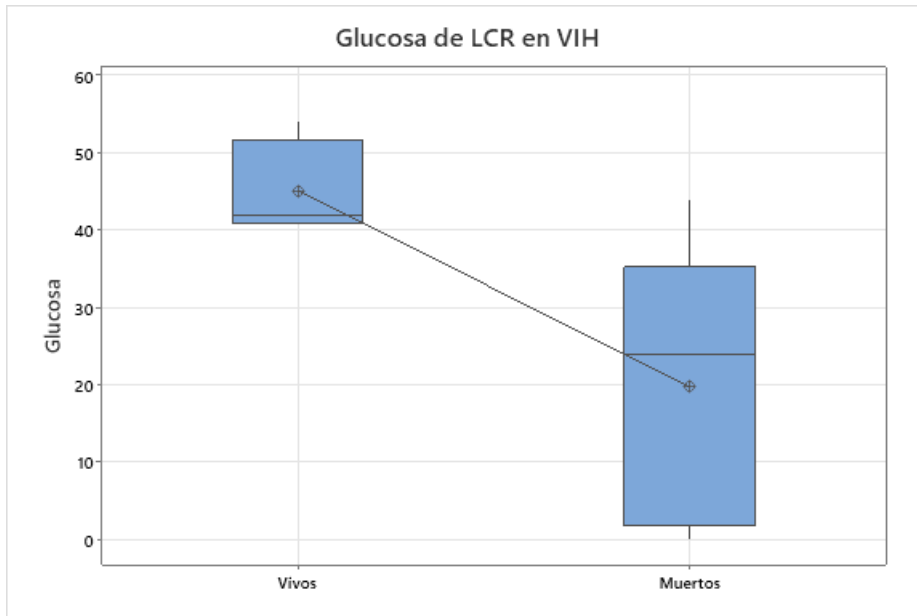
Gráfica6. Comparación de relación de glucosa LCR/ glucosa sérica en las diferentes etiologías.



Gráfica7. Comparación proteínas LCR en las diferentes etiologías.



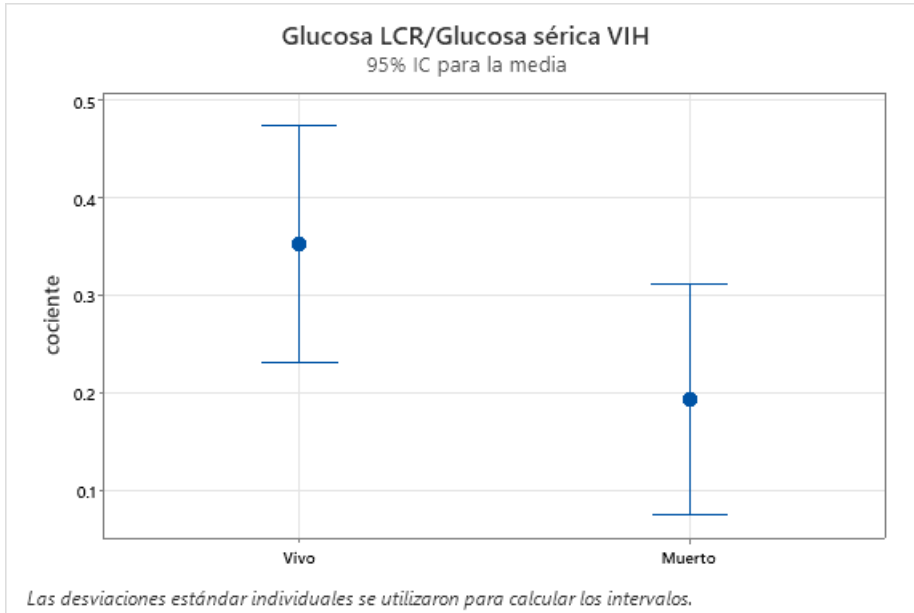
Gráfica8. Gráfica de barra de las diferentes etiologías



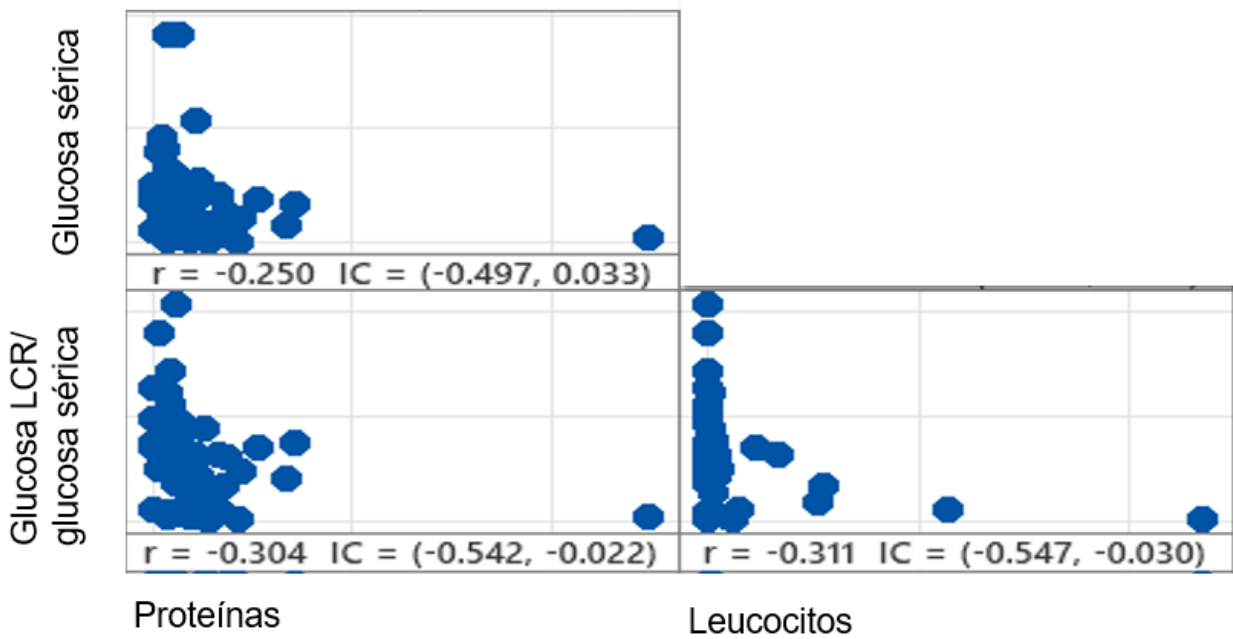
Gráfica9. Niveles de glucosa en LCR en pacientes con VIH



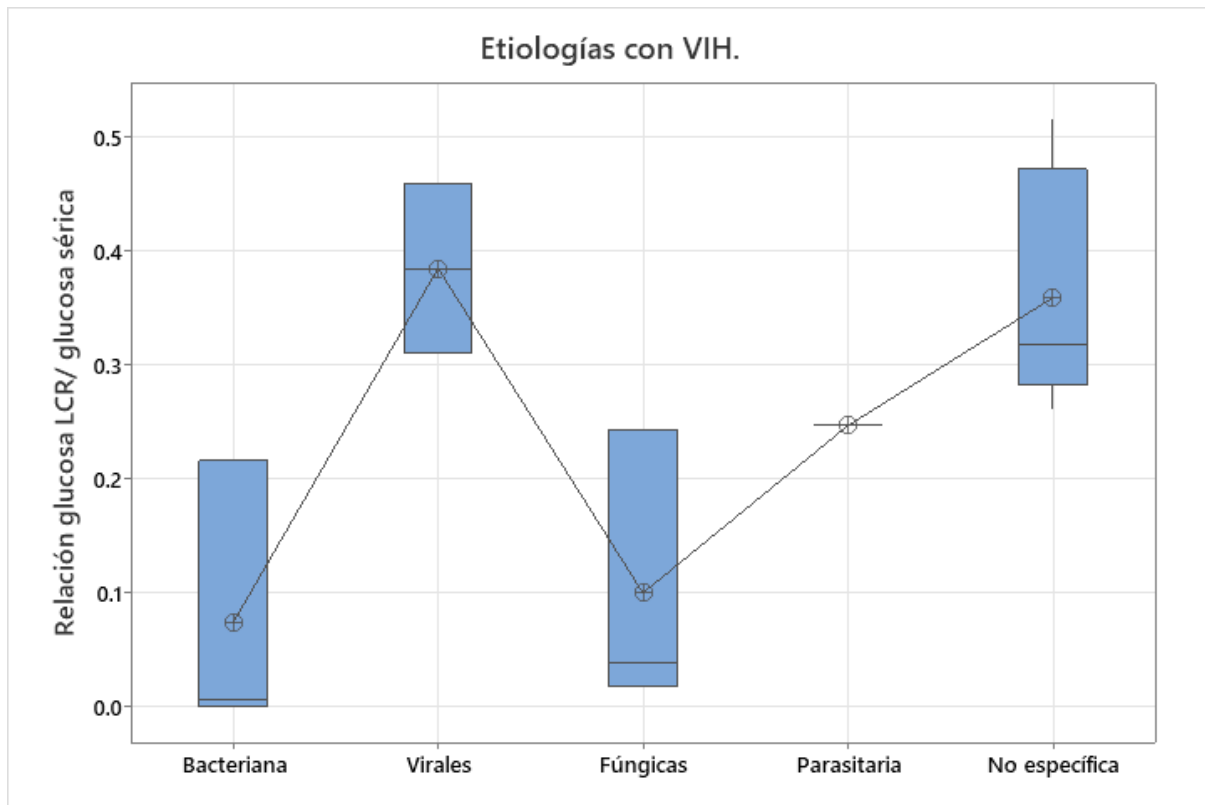
Gráfica10. Niveles de proteína en LCR en pacientes con VIH



Gráfica11. Relación glucosa en LCR/ glucosa sérica en pacientes con VIH



Gráfica12. Correlación de Pearson de variables



Gráfica13. Relación glucosa LCR/ glucosa sérica en pacientes con VIH

	N	Media	Desv.Est.	IC de 95%
Bacteriana	3	0.0742	0.1229	(-0.0634, 0.2117)
Virales	2	0.3845	0.1045	(0.2160, 0.5529)
Fúngicas	3	0.1	0.1243	(-0.0376, 0.2375)
Parasitaria	1	0.2466	*	(0.0083, 0.4848)
No específica	7	0.3587	0.0974	(0.2687, 0.4488)

Tabla 5. Relación glucosa LCR/ glucosa sérica en las diferentes etiología en pacientes con VIH