



Evaluación de la determinación de ácido láctico, proteínas y glucosa en líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico precoz de las meningitis bacterianas en niños: Un método sencillo y económico.

José Ramón Bousquet ¹.

Alfonso Cáceres ².

Oswaldo Luces ³.

Carmen Montero ⁴.

José Mirabal ⁵.

Milagros Oliveros ⁶.

Odionnys Ramos ⁷.

Daysi Rodríguez ⁸.

Verónica Tovar ⁹.

¹Residente de 1er Año. Post-Grado de Cirugía General. Hospital Universitario "Luís Razetti". Centro de Investigaciones de Ciencias Administrativas (CICAE), Universidad de Oriente. Barcelona, Estado Anzoátegui – Venezuela
josebousquet@hotmail.com

²Centro de Investigaciones de Ciencias Administrativas (CICAE), Universidad de Oriente. Barcelona, Estado Anzoátegui – Venezuela.

³Médico Cirujano. Instituto de Deportes del Estado Anzoátegui (IDEA). Centro de Investigaciones de Ciencias Administrativas (CICAE), Universidad de Oriente. Barcelona, Estado Anzoátegui – Venezuela.

⁴Médico Especialista en Salud Pública. Centro de Investigaciones de Ciencias Administrativas (CICAE), Universidad de Oriente. Barcelona, Estado Anzoátegui – Venezuela.

⁵Pediatra – Puericultor. Neurólogo Pediatra. Hospital Universitario "Luís Razetti". Barcelona, Estado Anzoátegui – Venezuela

⁶Centro de Investigaciones de Ciencias Administrativas (CICAE), Universidad de Oriente. Barcelona, Estado Anzoátegui – Venezuela.

⁷Médico Cirujano. Hospital General Tipo I Dr. Luis Daniel Beauperthuy. Cumanacoa. Estado Sucre.

⁸Centro de Investigaciones de Ciencias Administrativas (CICAE), Universidad de Oriente. Barcelona, Estado Anzoátegui – Venezuela

⁹Pediatra – Puericultor. Hospital de Niños "Dr. Rafael Tobías Guevara". Barcelona, Estado Anzoátegui – Venezuela.

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 18 de Diciembre del 2008 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

El propósito de la presente investigación tiene como objetivo principal establecer la utilidad de la determinación de ácido láctico, proteínas y glucosa en el líquido cefalorraquídeo, para el diagnóstico precoz de la meningitis bacteriana. Se estudiaron 142 muestras de LCR correspondientes a niños con sospecha clínica de meningitis, cuyas edades oscilaron entre 1 mes y 10 años, se dividieron en 3 grupos: Controles (n=90), meningitis víricas (n=28) y bacterianas (n=24). La determinación de ácido láctico se realizó mediante método enzimático. Se aplicó la correlación de Pearson, modelo de regresión logística multinomial y curva ROC. Los hallazgos evidencian que las medias y desviaciones típicas de glucosa, proteínas y ácido láctico en LCR presentaron diferencias significativas (p

PALABRAS CLAVE: Ácido Láctico, meningitis, líquido cefalorraquídeo.

AN EVALUATION OF LACTIC ACID, PROTEIN AND GLUCOSE IN CEREBROSPINAL FLUID FOR EARLY DIAGNOSIS OF BACTERIAL MENINGITIS IN CHILDREN. A SIMPLE AND ECONOMIC METHOD.

SUMMARY

This work tried to establish the usefulness of the determination of lactic acid, protein and glucose in the cerebrospinal fluid for early diagnosis of bacterial meningitis. We studied 142 samples of cerebrospinal fluid (CSF) from children with clinical suspicion of meningitis, whose ages ranged

between 1 month and 10 years old, they were divided into 3 groups: Controls (n = 90), viral meningitis (n = 28) and bacterial (n = 24). The determination of lactic acid was performed by an enzymatic method. Pearson correlation, multinomial logistic regression model, and ROC curve, were used to evaluate the findings. The mean and standard deviations of glucose, protein and lactic acid in cerebrospinal fluid (CSF) showed significant differences (p

KEY WORDS: Lactic acid, meningitis, cerebrospinal fluid

EVALUACIÓN DE LA DETERMINACIÓN DE ÁCIDO LÁCTICO, PROTEÍNAS Y GLUCOSA EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LAS MENINGITIS BACTERIANAS EN NIÑOS: UN MÉTODO SENCILLO Y ECONÓMICO.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud y el Banco Mundial estiman que los brotes de meningitis bacteriana afectan cada año a 426.000 niños menores de 5 años, y producen la muerte de unos 85.000 pacientes ^(1,4). En Venezuela, el Departamento de Epidemiología y Estadística Vital del Ministerio de Salud y Desarrollo Social, para el año 2000, reportó lo siguiente: la Meningitis ocupó el lugar N° 22 (312 casos) en Mortalidad General, de los cuales 155 correspondieron a Mortalidad Infantil (49.6%), ocupando el lugar N° 7. Las Meningitis meningocócicas aparecen en un aparte, con 5 casos ⁽²⁾. El Ministerio de Salud y Desarrollo Social (EPI-15), reporta 73 casos registrados de Meningitis meningocócica y 1325 casos de Meningitis viral o bacteriana ⁽³⁾. Ante la sospecha de una meningitis bacteriana, el diagnóstico precoz es de suma importancia de cara al tratamiento y la evolución. El diagnóstico se realiza en dos fases: una primera basada en el establecimiento de la etiología bacteriana del proceso infeccioso, y una segunda fase en la que se realiza la identificación del organismo causal ⁽⁵⁾. La mayor dificultad la encontramos en la primera etapa, sobre todo si se trata de una meningitis bacteriana parcialmente tratada ⁽⁶⁻⁹⁾. En este supuesto es donde el diagnóstico diferencial entre meningitis víricas y bacterianas resulta más difícil. Necesitamos por tanto un Test de diagnóstico rápido y seguro que nos permita hacer esta diferenciación antes de la llegada de los cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR), ya que el estudio de antígenos bacterianos no siempre es concluyente. Distintos trabajos clínicos han demostrado la utilidad de esta determinación en el diagnóstico de las meningitis bacterianas ^(6,10-12), a pesar de lo cual no suele estudiarse de forma sistemática en el LCR. Trabajos experimentales han confirmado la elevación de lactato en meningitis bacterianas. ⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ En 1978, D' Souza ⁽⁷⁾ fue uno de los primeros en realizar estudios en LCR para determinar niveles de ácido láctico en sujetos sanos y afectados de meningitis viral y bacteriana y señaló la utilidad de este proceder de laboratorio, para diferenciar las meningitis bacterianas. Posteriormente otros autores ^(8,12,13) han utilizado esta determinación como un medio rápido de temprana diferenciación de las meningitis bacterianas de aquellas de otra causa. Por este motivo y debido al incremento de las infecciones del SNC nos propusimos realizar este trabajo con el objetivo de determinar los valores de referencia del ácido láctico en el LCR en niños sin meningitis con sospecha fundada de la misma y su utilidad en el diagnóstico de las meningitis viral y bacteriana. Para así poder introducir el análisis de ácido láctico en LCR de forma rutinaria, junto con otros

datos sistemáticos de dicho líquido que ya se venían realizando habitualmente en nuestro servicio (proteínas, glucosa).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron 142 muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) correspondientes a niños (76 hembras y 66 varones), con edades comprendidas entre 1 mes y 10 años, que ingresaron por sospecha de meningitis presentando clínica de: 1.Fiebre 92%; 2.Irritabilidad 42%; 3.Convulsiones 38%; 4. Somnolencia 36%; 5.Hiporexia 30%; 6.Vómitos 22%; 7. Hundimiento de fontanelas 7%; y 8.Rigidez 6%; Los valores promedio en los hemogramas, fueron: 1- Hemoglobina 10,9 mg/dl $\pm$ 1,8; 2-Plaquetas 353×10^3 cel/c $\pm$ 283×10^3 ; 3- Linfocitos $13,5 \times 10^3$ cel/c $\pm$ $8,3 \times 10^3$; 4- Segmentados 64% $\pm$ 16; 5-Linfocitos 32% $\pm$ 16. Todos los niños acudieron al anexo pediátrico del Hospital Universitario Dr. ? Luís Razetti? (HULR), Barcelona, Estado Anzoátegui - Venezuela, entre Enero-Octubre 2006. No se incluyeron en este estudio 44 niños con meningitis neonatal que son motivo de otro trabajo. Los pacientes se dividieron en 3 grupos: Grupo I: Grupo control: compuesto por 90 niños a los cuales se realizó punción lumbar por sospecha de meningitis, con hallazgos analíticos y bacteriológicos normales. La edad media fue de 12,11 meses (DE $\pm$ 21,4 meses) con rango entre 1 mes y 84 meses. Grupo II: Meningitis víricas: 28 pacientes con meningitis linfocitaria determinándose su etiología por datos clínicos y serológicos. Edad media de 62,8 meses y rango de 4-120 meses. La distribución etiológica de los 6 casos detectados fue: virus *E. Barr* (3 casos); virus Herpes I (4 casos). Grupo III: Meningitis bacterianas o purulentas con o sin hallazgo de germen: 24 pacientes con edad media de 9 meses y rango de 1 mes a 48 meses. La distribución etiológica de los 15 casos detectados fue la siguiente: *S. aureus* (2 casos); *S. Pneumoniae* (6 casos); *Haemophilus* (6 casos); *E. coli* (1 caso). Y 9 sin etiología precisada. El protocolo seguido en este estudio consistió en obtener líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante punción lumbar a nivel del cuarto espacio lumbar (previa asepsia y antisepsia de la zona), introduciendo la aguja en el espacio subaracnoideo. Una vez valorada la presión se procedió a recoger la muestra (2,5-5ml) en tres tubos estériles que se destinaron a los estudios bioquímicos, citológicos, y microbiológicos, si la presión era cercana a 200mm, se recogían solo 1-2ml. Las muestras se tomaron dentro de las primeras seis horas del comienzo de la sintomatología clínica, referida por los familiares, previa firma de un formulario de consentimiento informado por parte de los representantes del paciente. Se analizaron de forma sistemática la cifra de proteínas, glucosa (expresadas mg/dl), ácido láctico (expresada mmol/L) y sedimento, estudiando el número y tipo de células encontradas (no reportada en todos los Casos). Ante el hallazgo de un LCR patológico (turbio o Purulento) se realizaba determinación de antígenos bacterianos y cultivo bacteriano del mismo según las pautas habituales; se añadía estudio de virus cuando la sospecha era fundada (no reportados en todos los Casos). Los datos fueron recolectados y procesados con el programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS 11.5 for Windows®). Los datos se codificaron y etiquetaron en función de la definición y diseño de las variables en estudio. Los datos fueron analizados mediante correlaciones de Pearson, y modelos de regresión multinomial. Se consideró estadísticamente significativa una $P < 0,05$. Así mismo, cuando los datos fueron estadísticamente significativos, se sometieron a pruebas de fiabilidad Mediante la curva ROC, determinándose la sensibilidad y especificidad.

RESULTADOS

Los niveles de lactato en niños sin meningitis fueron de $1,57 \pm 0,51$ mmol/L (rango entre 0,91 y 3,18 mmol/L), dato que contrasta de forma llamativa con la media y desviación estándar de las meningitis bacterianas ($4,93 \pm 1,65$ mmol/L). Iguales resultados se obtuvieron al contrastar los valores de glucosa y proteínas en la meningitis bacteriana contra el resto de los grupos. Siendo estadísticamente significativa con $F > 27,42$ y $p < 0,01$. Las variables de glucosa, proteínas y ácido láctico presentaron una heterogeneidad en sus valores de varianza. (Ver Tabla No.1). En la tabla No.2 se muestra la correlación entre las diferentes variables cuantitativas, en la cual la glucosa, proteínas y ácido láctico están correlacionados; no se pueden incluir simultáneamente como explicativas. La glucosa lo hace significativamente con las proteínas y ácido láctico, en sentido inverso; en la medida en que los últimos se elevan la glucosa disminuye. Estas asociaciones tuvieron significación estadística ($p < 0,05$).

	n	$\bar{x} \pm s$	F	P	Prueba Levene	Homogeneidad de s^2
Glucosa						
Normal	90	57,13 $\pm$ 16,31				
Meningitis Viral	28	55,71 $\pm$ 10,03	27,422	,001	6,775	No
Meningitis Bacteriana	24	26,92 $\pm$ 28,61				
Proteínas						
Normal	90	39,96 $\pm$ 22,38				
Meningitis Viral	28	71,43 $\pm$ 66,69	28,241	,001	31,863	no
Meningitis Bacteriana	24	151,33 $\pm$ 134,69				
Ácido Láctico						
Normal	90	1,57 $\pm$ 0,51				
Meningitis Viral	28	2,01 $\pm$ 0,92	134,62	,001	24,244	no
Meningitis Bacteriana	24	4,93 $\pm$ 1,66				

Tabla No.1 Descriptivos de valores de glucosa, proteínas y ácido láctico.

		Glucosa	Proteínas	Ácido láctico
Glucosa	Correlación de Pearson	1	-,428	-,524
	P	.	,000	,000
Proteínas	Correlación de Pearson	-,428	1	,486
	P	,000	.	,000
Ácido láctico	Correlación de Pearson	-,524	,486	1
	P	,000	,000	.

Tabla 2. Índice de Correlaciones

Se incluyeron tres modelos de regresión logística multinomial, la meningitis bacteriana en la variable grupo como variable dependiente y como variables independientes para el modelo 1: glucosa; modelo 2: proteínas; modelo 3: ácido láctico. Entre los principales resultados advertimos que algunas de las hipótesis parecen confirmarse al verse los coeficientes de la regresión y los

niveles de significación. El Modelo I: El Exp (B) sugiere que si la glucosa disminuye, hay un 10,2% y un 9,7% más de oportunidad que tenga meningitis bacteriana a que sea normal o tenga meningitis viral respectivamente. Modelo II: Si la proteína aumenta, hay un $(1/0,958)= 4\%$ y un $(1/0,990)= 1\%$ más de probabilidad que sea meningitis bacteriana a que sea normal o tenga meningitis viral respectivamente. Modelo III: Si el ácido láctico aumenta, hay $(1/10,5)= 9,5$ veces y $(1/25,3)= 3,95$ veces más de probabilidad que sea meningitis bacteriana a que sea normal o tenga meningitis viral respectivamente. (Ver Tabla No.3).

Regresión Logística Multinomial	Dependiente (grupo ^a)	Independiente	B	Wald	P.	Exp (B)	Intervalo de confianza al 95% para Exp (B)	
							Limite inferior	Limite superior
Modelo I	Normal	Intersección	-2,783	13,179	,0001	1,102	1,063	1,142
		Glucosa	,097	27,521	,0001			
	Meningitis Viral	Intersección	-3,698	16,591	,0001	1,097	1,054	1,141
		Glucosa	,092	20,870	,0001			
Modelo II	Normal	Intersección	4,055	45,035	,0001	,958	,942	,974
		Proteínas	-,043	25,013	,0001			
	Meningitis Viral	Intersección	1,176	5,270	,0220	,990	,980	,999
		Proteínas	-,010	4,557	,0330			
Modelo III	Normal	Intersección	7,165	38,694	,000	,105	,045	,243
		Ácido láctico	-2,254	27,635	,000			
	Meningitis Viral	Intersección	4,318	17,409	,000	,273	,147	,510
		Ácido láctico	-1,297	16,630	,000			

a: La categoría de referencia es: Meningitis Bacteriana.

Tabla No.3. Modelos de regresión logística multinomial.

De los tres indicadores evaluados todos tiene un área significativamente superior de 0,5 ($P<0,01$ e intervalo de confianza que no contiene al 0,5); por lo cual indica un alto poder de discriminación en nuestros pacientes, son estadísticamente significante y predictores de meningitis bacterianas. (Ver Tabla No.4).

Variables resultado de contraste	Área	Error tip.(a)	P	Intervalo de confianza asimótico al 95%	
				Limite inferior	Limite superior
Glucosa	,866	,062	,0001	,744	,989
Proteínas	,899	,031	,0001	,838	,960
Ácido láctico	,957	,021	,0001	,915	,999

a Bajo el supuesto no paramétrico

Tabla No. 4. Área bajo la curva.

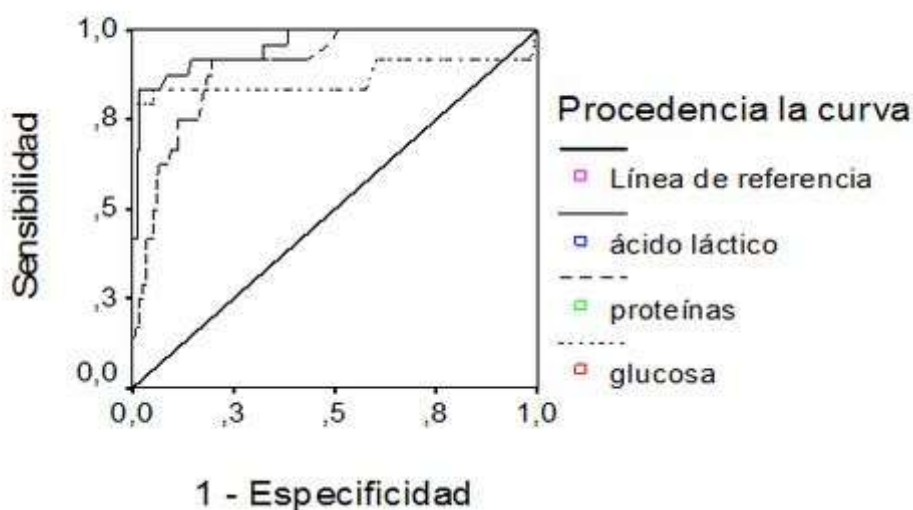


Gráfico No.1. Curva Receiver-Operator Characteristic

En la tabla No.5 se observa los mejores puntos de corte para glucosa (39mg/dl), proteínas (67,5 mg/dl) y ácido láctico (3,57mmol/L) fueron calculados según el análisis de las curvas ROC y se utilizaron para determinar la sensibilidad y especificidad. La glucosa, proteínas, ácido láctico individualmente; tienen una sensibilidad y especificidad elevada para diferenciar entre pacientes con meningitis bacteriana y otros (grupo control o meningitis viral).

Positivo si es menor o igual que(a)	Sensibilidad	Especificidad
Glucosa (a)		
37,50	,949	,792
39,00	,949	,883
40,50	,907	,883
42,00	,873	,883
Positivo si es mayor o igual que(a)		
Proteínas (a)		
43,50	1,000	,492
63,50	,917	,805
67,50	,875	,814
69,00	,833	,822
76,00	,750	,890
100,50	,458	,949
Positivo si es mayor o igual que(a)		
Acido láctico (a)		
1,8450	,958	,678
2,2350	,917	,856
2,3600	,875	,915
3,5750	,833	,983

Tabla 5. Coordenadas de las curvas ROC mejores puntos de cortes

DISCUSIÓN

Hace tiempo se demostró la disminución de la glucosa y la elevación de las proteínas y lactato en LCR en las meningitis bacterianas (13), pero las dificultades de su análisis como prueba rutinaria y la dudosa fiabilidad de las determinaciones de algunos estudios (3,14), dieron lugar a que

durante bastante tiempo no se considerara como prueba sistemática en el estudio del liquido cefalorraquídeo (LCR). Actualmente, con métodos fiables y sencillos como son los métodos enzimáticos, esta determinación tiene sin duda, un valor en el diagnóstico precoz de las meningitis bacterianas (7, 9, 10,118). En nuestro país las publicaciones al respecto que hemos podido revisar son escasas. Las cifras de glucosa, proteínas y lactato en liquido cefalorraquídeo que resultaron en nuestro estudio son similares a las señaladas por otros autores (5, 11, 18, 19); no obstante es necesario tener en cuenta las unidades en que se expresan los datos, ya que en unos trabajos dichas cifras de lactato aparecen en “mg/dl” y en otros, como es el caso del presente trabajo, en “mmol/L” (la correspondencia es de 1 mmol/L = 9,01 mg/dl). Las pruebas de fiabilidad de los Tests de glucosa, proteínas y ácido láctico para el presente trabajo tienen para los mejores puntos de cortes una alta sensibilidad superior al 83,3% y alta especificidad superior al 80% en las meningitis bacterianas, son similares a las obtenidas por otros autores (8,10,18). Siendo el ácido láctico un potente predictor de meningitis bacteriana con respecto a los demás por presentar mejores valores pronósticos para el diagnostico precoz.

REFERENCIAS

1. Meningitis Bacteriana en Libro Azul de Infectología Pediátrica, IIª Ed revisada y aumentada, Tomo I, pág.145-79; Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Infectología Pediátrica, 2000.
2. Ministerio de Salud y Desarrollo Social, Venezuela, Departamento de Epidemiología y Estadística Vital, 2002.
3. Hortal, M., Camou. T., Palacio, R., Pérez-Giffoni, G., Di Fabio, J.L. y col. (2002) Vigilancia de las neumococcias del niño hospitalizado: su prevención específica (1994-2000). Rev Med Uruguay;18:66-75.
4. Lauwers, S. & Clumeck, N. (1981). Rapid diagnosis of bacterial meningitis. J Infect; 3 SPPL, 27-32.
5. Pavese, P., Francois, P., Lafond, J.L., Kayemba KayS, S. & Bosson JL. (1997). Dosage de l'acide lactique dans le liquide céphalorachidien pour le diagnostic des méningites bactériennes. Presse Med ; 26: 551- 554.
6. Feigin RD, McCracken GH Jr y Klein JO. (1993). Diagnóstico y tratamiento de la meningitis, parte I. The Pediatr Infect Dis J ;2(1):1-15).
7. D' Sousa E. (1978). Lacto acid concentration in cerebrospinal fluid and differential diagnosis of meningitis. Lancet; 2(8089): 579-580
8. García PJ, Sastre SL, Menéndez C. (1986) El ácido láctico en las meningoencefalitis bacterianas. Su valor diagnóstico. Rev Cub Med; 25: 746-751.
9. Lindquist L, Linné T, O. Hasson L, Kalin M, & Axelsson G. (1988). Value of cerebrospinal fluid analysis in the differential diagnosis of meningitis: A study in 710 patients with suspected central nervous system infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis; 7: 374-380.

10. Eross J, Silink M, & Dorman D. (1981). Cerebrospinal fluid lactic acidosis in bacterial meningitis. *Arch Dis Child*; 56: 692-698.
11. Briem H. (1983). Comparison between cerebrospinal fluid concentrations of glucose, total protein, chloride, lactate, and total amino acids for the differential diagnosis of patients with meningitis. *Scand J Infect Dis*; 15:277-284.
12. Fischbach TF. (1992). Cerebrospinal fluid studies. A Manual of Laboratory & Diagnostic test. Philadelphia. Raven Press: 245-257.
13. Gómez, G.M., Rodríguez, M.A. (1988). Análisis de las cifras de ácido láctico en LCR en pacientes con síndrome neurológico infeccioso. *Rev Cub Ped*; 60 (2): 109-114.
14. Guerra, L., Täuber, M.G., Fournier, M.A., Tureen, J.H. (1992). Lactate and glucose concentrations in brain interstitial fluid, cerebrospinal fluid, and serum during experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis*; 166: 546-550.
15. Kiechle, F.L., Kamela, M.A., & Starnes, R.W. (1984). Lactate production by aerobic bacteria grown in cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 1984; 30: 1875- 1876.
16. Killian JA. Lactic acid of normal and pathological spinal fluids. *Proc Exp Biol Med* 1925; 23: 255-257.
17. Controni, G., Rodríguez, W.J., Hicks, J.M. et al. (1977). Cerebrospinal fluid lactic levels in meningitis. *J Pediatr*; 91: 379-384.
18. Nelson, N., Eeg-Olofsson, L., & Öhman, S. (1986). Valor predicativo y diagnóstico de lactato en líquido cefalorraquídeo de niños con meningitis. *Acta Paediatr Scand*; 3: 61-67.
19. Castro, M., Couce, M^a.L., Losada, M^a.C., et al. (1988). La proteína C reactiva, el lactato y los isoenzimas de la LDH a nivel del LCR en el diagnóstico de las meningitis infantiles. *An Esp Pediatr*; 28: 31-33.
20. Berg, B., Gärdessell, P., & Skänsberg, P. (1982). Cerebrospinal fluid lactate in the diagnosis of meningitis. *Scand J Infect Dis*; 14: 111-115.
21. Lanigan, R., MacDonald, M.A., Marrie, T.J., & Haldane, R.V. (1980). Evaluation of cerebrospinal fluid lactic acid levels as an aid in differential diagnosis of bacterial and viral meningitis in adults. *J Clin Microbio*; 11:324-327.
22. Steele, P.M., Augustine, N.H. & Hill, H.R. (1998). The effect of lactic acid on mononuclear cell secretion of proinflammatory cytokines in response to group B Streptococci. *J Infect Dis*; 177: 1418-1421.
23. Gómez, J.L., Parrilla, L.S., Lantos, E., Soriano, F., Gaspar, M.C., & et al. (1980). Concentraciones de

ácido láctico en líquido cefalorraquídeo en meningitis y otros procesos patológicos. Rev Clin Esp; 2:95-98.

24. Kölmel, H.W., & Von, M. (1988). Correlation of lactic acid level, cell count and cytology in cerebrospinal fluid of patients with bacterial and non-bacterial meningitis. Acta Neurol Scand;78:6-9.

25. Täuber, M.G., Borschberg, U., & Sande, M.A. (1988). Influence of granulocytes on brain edema, intracranial pressure and cerebrospinal fluid concentrations of lactate and protein in experimental meningitis. J Infect Dis; 157: 456-463.

26. Täuber, M.G., Sande, E., Fournier, M.A., Tureen, J.H., & Sande, M.A. (1993). Fluid administration, brain edema, and cerebrospinal fluid lactate and glucose concentrations in experimental Escherichia coli meningitis. J Infect Dis; 168: 473-476.

27. Morant, A., Diez, J., Gimeno, C.N., De la Muela, I., & Brines, J. (1998). Epidemiología de las meningitis producida por Haemophilus influenzae tipo B, Neisseria Meningitidis y Streptococcus pneumoniae en niños de la comunidad valenciana, España. Rev Neurol; 26(149): 34-37.

28. Martín, F., & Rueda, B.E. (1998). Utilidad del ácido láctico en líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de meningitis bacteriana. Rev Fac Med (Caracas); 21(1):31-4, Ene.-Jun.