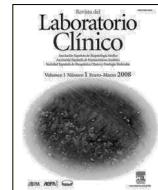




## Revista del Laboratorio Clínico

Rev Lab Clin. 2008;1(1):3-7

[www.elsevier.es/LabClin](http://www.elsevier.es/LabClin)



### Originales

## Proteína $\beta$ -traza y cistatina C en la detección de meningitis bacteriana

Beatriz Sacristán Enciso, Juan Manuel López Gómez, Felipe de Sande Medel, Francisca Jiménez-Mena Villar, Pura García Yun y Eugenio Garduño Eseverri

Servicio de Análisis Clínicos y Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz. España.

### R E S U M E N

#### *Historia del artículo:*

Recibido el 8 de febrero de 2007.  
Aceptado el 30 de enero de 2008.

#### *Palabras clave:*

Meningitis bacteriana.  
Proteína  $\beta$ -traza.  
Cistatina C.  
Diagnóstico diferencial.

**Objetivo.** Se estudia la posibilidad de que la medición en líquido cefalorraquídeo de la proteína  $\beta$ -traza y la cistatina C pueda resultar de utilidad para discriminar la existencia o la ausencia de meningitis bacteriana, comparada con la medida de los siguientes componentes del líquido cefalorraquídeo: glucosa, proteínas, recuento de leucocitos polimorfonucleares, enolasa neuronal específica, adenosina deaminasa y proteína C reactiva, usando como procedimiento de medida de referencia la tinción de Gram y el cultivo bacteriano positivos.

**Material y método.** Se analizaron 73 muestras, dividiéndolas en varios grupos según su condición clínica: grupo control, grupo de meningitis bacteriana y un tercer grupo en el que se incluyeron diferentes enfermedades neurológicas, incluidas 4 meningitis virales.

**Resultados.** Se comparó el grupo control frente al grupo de meningitis bacteriana y frente al grupo de diferentes enfermedades neurológicas, y los grupos de meningitis bacteriana y de diferentes enfermedades neurológicas entre sí, y se encontraron diferencias significativas en todos los casos. Se realizó, también, un algoritmo diagnóstico para diferenciar la meningitis bacteriana del resto de grupos usando la medida de la glucosa, la proteína  $\beta$ -traza, la cistatina C y los leucocitos polimorfonucleares.

**Conclusiones.** A pesar del escaso número de casos de meningitis bacteriana, la cistatina C y la proteína  $\beta$ -traza podrían ser buenos indicadores para discriminar la etiología bacteriana de la meningitis.

© 2008 AEBM, AEFA y SEQC. Todos los derechos reservados.

### A B S T R A C T

**Key words:**  
Bacterial meningitis.  
 $\beta$ -trace protein.  
Cystatin C.  
Differential diagnosis.

### **$\beta$ -trace protein and cystatin C in the detection of bacterial meningitis**

**Objective.** We studied the possibility that the laboratory tests  $\beta$ -trace protein and cystatin C in cerebrospinal fluid could discriminate the existence or absence of a bacterial meningitis, compared to other tests such as glucose, protein, polymorphonuclear leukocytes count, neuron-specific enolase, adenosine deaminase and C-reactive protein, using Gram staining and bacterial cultures as reference techniques.

**Material and method.** We analyzed 73 cerebrospinal fluid samples, divided into 3 groups: control group, bacterial meningitis group, and a third group of other diseases with neurological repercussions, including viral meningitis.

**Results.** The control group was compared against the bacterial meningitis group and the group of diverse diseases, and the last 2 were both compared. Significant differences were observed between the bacterial meningitis group and the control group. Furthermore, a diagnosis algorithm was developed to differentiate bacterial meningitis from the other groups, based on the levels of glucose,  $\beta$ -trace protein, cystatin C and the polymorphonuclear leukocytes count.

**Conclusions.** Despite the small number of bacterial meningitis cases included, this study suggests that,  $\beta$ -trace protein and cystatin C could be good laboratory tests in order to discriminate a bacterial aetiology.

© 2008 AEBM, AEFA y SEQC. All rights reserved.

**Correspondencia:**  
Dr. J.M. López Gómez.  
Museo, 9, esc. 5. 2º B. 06003 Badajoz. España.  
Correo electrónico: lopezhospi@yahoo.es

## Introducción

La meningitis bacteriana es una enfermedad infecciosa del sistema nervioso central que afecta principalmente al encéfalo y las meninges. El cuadro clínico que produce es agudo. El 85% de los pacientes con meningitis bacteriana presenta cefalea, fiebre y meningismo, cuadro que puede aparecer de forma similar en la meningitis viral. En ocasiones estos síntomas aparecen de forma vaga, por lo que otros procesos neurológicos, como algunos tipos de tumores, hemorragias o traumatismos, pueden ocasionar todos o alguno de estos síntomas<sup>1</sup>. Existe, por tanto, dificultad para establecer un diagnóstico temprano e instaurar, así, un tratamiento inmediato que permitiría en muchos casos disminuir la mortalidad y favorecería la total recuperación del paciente.

En la actualidad, el diagnóstico de laboratorio de las meningitis bacterianas se basa principalmente en el estudio del líquido cefalorraquídeo<sup>2</sup>. Desde el punto de vista macroscópico, tiene lugar mediante la presencia o la ausencia de turbidez o xantocromía en el líquido cefalorraquídeo; el estudio microscópico se realiza mediante recuento celular, fórmula diferencial y tinción de Gram; el estudio microbiológico, mediante aislamiento del microorganismo causal en el cultivo y el estudio bioquímico a través de magnitudes biológicas suficientemente conocidas, como la concentración de la glucosa y de las proteínas<sup>3</sup>. Muchos trabajos han estudiado otros componentes en un intento por clasificar la meningitis como bacteriana, entre los que se encuentran la proteína C reactiva<sup>4</sup>, la adenosina deaminasa<sup>5</sup> y la enolasa específica neuronal<sup>6,7</sup>. La adenosina deaminasa (EC 3.5.4.4)<sup>5</sup> es un marcador de meningitis linfocitaria, como la tubercuosa. La enolasa específica neuronal (EC 4.2.1.11) es una enzima glucolítica presente exclusivamente en neuronas y células neuroendocrinas<sup>6,7</sup>; su principal utilidad se refiere al estudio y la valoración de enfermedades neurológicas, como la encefalitis, el estado epiléptico o los tumores, donde parece haber un incremento de su concentración en el plasma con respecto a la población sana.

Además, se midieron las concentraciones de otros 2 componentes: la proteína β-traza y la cistatina C. La proteína β-traza, o prostaglandina D-2, se sintetiza en los plexos coroideos, y su aumento en el plasma se ha confirmado en tumores, esclerosis múltiple y enfermedades cerebrovasculares<sup>8</sup>; asimismo, es conocida su función como marcador de la presencia de líquido cefalorraquídeo en posibles rinorreas y otorreas<sup>9</sup>. La cistatina C, también conocida como posgammaglobulina, es una proteína no glucosada de 120 aminoácidos, que actúa principalmente como inhibidor de proteinasa, presente en todas las células nucleadas. Entre sus lugares de síntesis se encuentran las leptomeninges. Se encuentra en distintos fluidos biológicos (plasma, líquidos cefalorraquídeo y amniótico) y presenta un peso molecular de 13 kDa y un punto isoeléctrico de 9,3<sup>10,11</sup>. Tiene una importante aplicación en el estudio de la función renal. Su concentración en el líquido cefalorraquídeo es notablemente mayor que en plasma, pero su función y su valor clínico en este primer sistema se encuentran en estudio<sup>12</sup>.

## Material y método

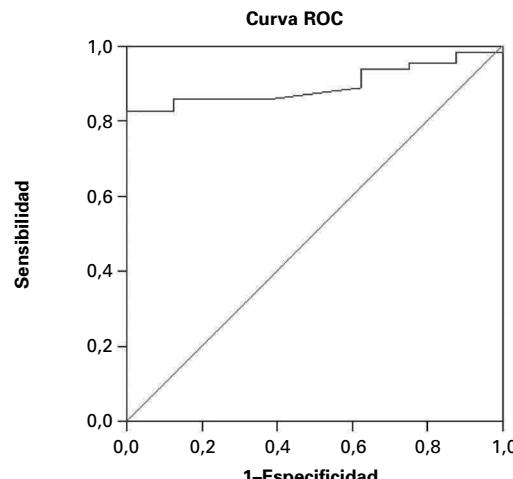
### Instrumentación y reactivos

Se han medido las siguientes magnitudes en líquido cefalorraquídeo:

- Concentración de número de leucocitos, realizada manualmente en cámara de Fuchs-Rosenthal.

- Diferenciación leucocitaria (porcentaje de leucocitos polimorfonucleares, empleando una tinción de Giemsa o azul de metileno).

La medición de glucosa se realizó mediante un método cinético que emplea un electrodo para oxígeno y la de proteína por el méto-



Los segmentos diagonales son producidos por los empates

**Fig. 1.** Sensibilidad y especificidad diagnósticas para las concentraciones de la proteína β-traza en el diagnóstico de meningitis bacteriana mediante una curva de rendimiento diagnóstico.

do cinético del Biuret, con el analizador LX-20 (Beckman, Fullerton, California, Estados Unidos), siguiendo las instrucciones del fabricante, tras centrifugación durante 5 min a 3.000 rpm de la muestra de líquido cefalorraquídeo. La medición de la concentración de la enolasa específica neuronal se realizó por quimioluminiscencia en un analizador automático Elecsys 2010 (Roche, Ginebra, Suiza). La medición de la adenosina deaminasa se llevó a cabo en un analizador modular Hitachi-P (Roche, Ginebra, Suiza) por espectroscopía de absorción a 340 nm. La proteína β-traza, la cistatina C y la proteína C reactiva se midieron por nefelometría a punto final en el sistema BN II de Dade Behring (Sacramento, Estados Unidos).

Como procedimiento de medida de referencia se empleó el crecimiento en cultivo de agar sangre o chocolate.

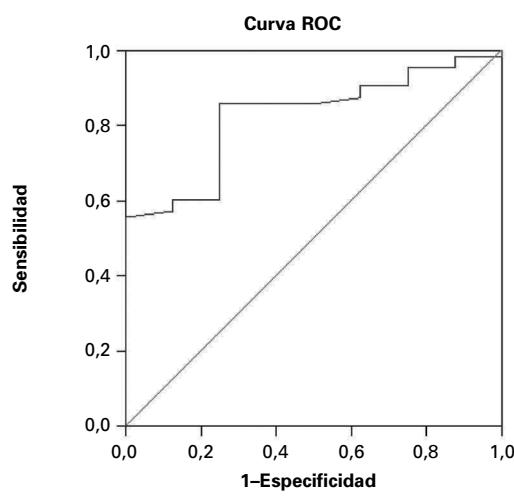
### Muestras y procedimientos empleados

Se analizaron 73 muestras de líquido cefalorraquídeo del archivo del laboratorio procedentes de los servicios de urgencias y de la unidad de cuidados intensivos (UCI) del hospital. Se clasificaron en los siguientes grupos:

- Grupo control. Muestras de 19 pacientes seleccionados de acuerdo con los siguientes criterios: que procedieran de pacientes no diagnosticados de enfermedad neurológica o sistémica; que fueran claros, con menos de 10 leucocitos/μl, con las concentraciones de glucosa y proteína dentro de los siguientes valores de referencia: glucosa, 50-80 mg/dl y proteína, 15-45 mg/dl<sup>3</sup>.

- Grupo de pacientes diagnosticados de meningitis bacteriana. Muestras de 9 pacientes con tinción de Gram y cultivo positivos (1 *Neisseria* sp., 2 *Listeria* sp., 2 *Acinetobacter* sp., 1 *Enterobacter cloacae*, 1 *Staphylococcus capitis*, 1 *Pseudomonas aeruginosa* y 1 *Klebsiella pneumoniae*).

- Grupo de pacientes neurológicos. Muestras de 45 pacientes con diversas enfermedades neurológicas: 4 diagnosticados de meningitis aséptica con tinción de Gram y cultivo negativos, y predominio linfocitario; 12 pacientes con afecciones sistémicas de diferente naturaleza y acompañadas de síntomas neurológicos (síndrome febril, hepatitis B, shock séptico, etc.); 13 pacientes con enfermedades neurológicas (epilepsia, enfermedad desmielinizante, síndrome de Parkinson, neuropatías, déficit neurológico, etc.); 5 pacientes con enfermedad tumoral (1 astrocitoma, 1 adenoma paratiroides, 1 linfoma no hodgkiniano con afección cerebral, 1 pineocitoma y 1 meningio-



Los segmentos diagonales son producidos por los empates

**Fig. 2.** Sensibilidad y especificidad diagnósticas para las concentraciones de la cistatina C en el diagnóstico de meningitis bacteriana mediante una curva de rendimiento diagnóstico.

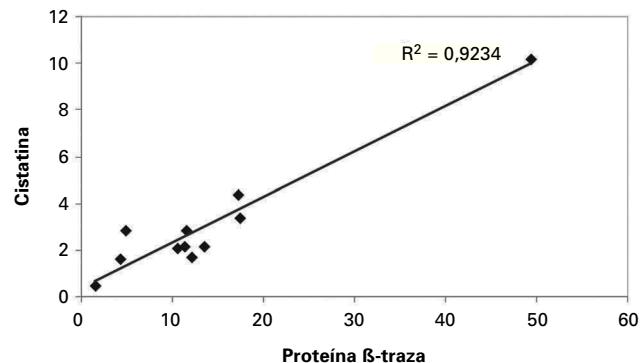
ma); 3 pacientes con síndromes cerebrovasculares (1 hemorragia subaracnoidea, 1 hemorragia ventricular y 1 hemorragia talámica), y por último, un grupo de 8 pacientes carentes de meningitis bacteriana en los que no se pudo verificar el diagnóstico final.

#### Tratamiento estadístico

El tratamiento estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS 12.0 (Madrid, España) para Windows. Se utilizó la prueba de Shapiro y Wilk para comprobar la distribución normal de los resultados, por lo que los valores de referencia se distribuyeron con medias. La comparación de dichas medias se llevó a cabo mediante la prueba t con un estudio de homogeneidad de varianzas usando la prueba de Levene. Se consideró como significativa una probabilidad inferior a 0,05.

La correlación entre las 2 magnitudes biológicas principales del estudio, la proteína  $\beta$ -traza y la cistatina C, se llevó a cabo mediante una correlación lineal usando el coeficiente de correlación de Pearson como parámetro estadístico.

La evaluación de la capacidad diagnóstica de las magnitudes biológicas se estudió mediante curvas de rendimiento diagnóstico (curvas ROC), y también se calcularon los índices diagnósticos (figs. 1 y 2). Se eligieron empíricamente los valores discriminantes. Se definieron como verdaderos positivos (VP) los casos de meningitis bacteriana diagnosticados correctamente con resultado positivo para la magnitud en estudio; verdaderos negativos (VN) los casos con resultado

**Fig. 3.** Correlación de la proteína  $\beta$ -traza y la cistatina C.

negativo para la magnitud y sin diagnóstico de meningitis bacteriana; falsos positivos (FP) los casos que son incorrectamente diagnosticados de meningitis bacteriana mediante la magnitud pero que presentan otra enfermedad neurológica, y falsos negativos (FN) los casos de meningitis bacteriana que no son diagnosticados como tales mediante la prueba. Se definió también la sensibilidad diagnóstica (S) como la probabilidad de que la magnitud resulte positiva en los casos que presentan meningitis bacteriana, y especificidad diagnóstica (E) como la probabilidad de que resulte negativa en los casos que no presentan meningitis bacteriana.

#### Resultados

Se observa, en primer lugar, una correlación entre las concentraciones de la proteína  $\beta$ -traza y de la cistatina C en los líquidos cefalorraquídeos del grupo de enfermos diagnosticados de meningitis bacteriana (fig. 3), y se decide estudiar si estas proteínas podrían ser útiles para diferenciar la meningitis bacteriana de otra enfermedad neurológica en comparación con los siguientes componentes del líquido cefalorraquídeo: glucosa, proteína, recuento de leucocitos polimorfonucleares, enolasa específica neuronal, adenosina deaminasa y porotéína C reactiva.

Se calcularon la media y la desviación estándar tanto para la glucosa como para la proteína de los pacientes del grupo control y se calcularon también las medias de todos los componentes bioquímicos y del recuento de células de las muestras del resto de los grupos (tabla 1).

A continuación, se comparó el grupo control con el grupo de pacientes diagnosticados de meningitis bacteriana, y se obtuvieron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) para la glucosa, el recuento de leucocitos polimorfonucleares, la proteína  $\beta$ -traza y la cistatina. Al comparar el grupo control con el grupo de otras enfermedades neurológicas, se encontraron diferencias significativas para la pro-

**Tabla 1**

Valores de los componentes determinados en el grupo control, en el grupo de meningitis y en el grupo de otras enfermedades

	N.º de hematíes	N.º de leucocitos	Glucosa	Proteínas	$\beta$ -traza	Cistatina	Enolasa	PCR	ADA
<i>Control</i>									
Media	12,26	2,84	71,79	36	21,39	3,68	2,54	0,17	1,02
DE	19,16	3,08	20,07	9,81	6,16	1,11	1,8	0,3	0,63
N	19	19	19	19	19	19	19	19	19
<i>Meningitis</i>									
Media	1.832	1.585	45,78	212,11	8,44	1,95	7,64	3,35	11,68
N	9	9	9	9	9	9	9	9	9
<i>Otras enfermedades</i>									
Media	359,36	69,58	63,78	65,29	16,84	3,27	2,53	0,65	2,33
N	45	45	45	45	45	45	45	45	45

ADA: adenosina deaminasa; DE: desviación estándar; N: número de casos controles; PCR: proteína C reactiva.

**Tabla 2**

Comparación de valores medios de los parámetros

	N.º de leucocitos	Glucosa	Proteínas	$\beta$ -traza	Cistatina	Enolasa	PCR	ADA
Meningitis frente a control	3,48 S	10,7 S	2,74 NS	5,40 S	4,02 S	1,67 NS	1,88 NS	2,25 NS
Meningitis frente a otra enfermedad	3,32 S	1,53 NS	2,24 NS	2,61 S	2,2 S	1,68 NS	1,57 NS	1,96 NS
Control frente a otra enfermedad	1 NS	1,45 NS	2,18 S	2,02 S	0,96 NS	0,01 NS	1,57 NS	2,24 S

ADA: adenosina deaminasa; NS: no significativo ( $p > 0,05$ ); PCR: proteína C reactiva; S: significativo ( $p < 0,05$ ). Se trata del recuento de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, no del recuento de leucocitos.

**Tabla 3**

Análisis de resultados

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Glucosa	44,4	95,8	57,14	93,3
Proteína	77,7	79,45	31,8	96,6
$\beta$ -traza	88,8	84,93	42,10	98,41
Cistatina	77,7	64,38	21,21	95,91
Enolasa	22,2	100	100	91,25
PCR	22,2	98,6	66	91,1
ADA	11,1	100	100	91,25

ADA: adenosina deaminasa; PCR: proteína C reactiva; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

teína  $\beta$ -traza y la adenosina deaminasa. Se compararon, además, los grupos de meningitis bacteriana y de otras enfermedades neurológicas, y se encontraron diferencias significativas en el recuento de leucocitos polimorfonucleares, la proteína  $\beta$ -traza y la cistatina C (tabla 2).

Debido a la diferencia obtenida entre la proteína  $\beta$ -traza y la cistatina C entre los grupos de otras enfermedades neurológicas y el de meningitis bacteriana, se estimó la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos negativo y positivo (tabla 3). Se obtuvieron unos valores de sensibilidad elevados en ambos casos (el 88,8% para la proteína  $\beta$ -traza y el 77,7% para la cistatina C), con valores predictivos negativos muy altos (el 98,41% para la proteína  $\beta$ -traza y el 95,91% para la cistatina C). La especificidad de la proteína  $\beta$ -traza (84,93%) es claramente superior a la de la cistatina C (64,38%), con unos valores predictivos positivos del 42,1 y el 21,21%, respectivamente. Al encontrar valores predictivos positivos bajos, se intentó establecer un algoritmo diagnóstico para aumentar la probabilidad de un diagnóstico correcto de meningitis bacteriana y diferenciarla del resto de los procesos neurológicos. Dado que se hallaron diferencias significativas entre el grupo de meningitis bacteriana y el de otras enfermedades neurológicas para las concentraciones de la proteína  $\beta$ -traza y de la cistatina C, se emplearon ambos componentes en el algoritmo diagnóstico de meningitis bacteriana. Se tomaron como valores discriminantes una proteína  $\beta$ -traza  $< 12 \text{ mg/dl}$ , y una cistatina C  $< 2,05 \text{ mg/dl}$ , valores para los que corresponde una sensibilidad del 84,1 y el 85,7% y una especificidad del 87,5 y el 50%, respectivamente (figs. 2 y 3). Los otras 2 magnitudes elegidas para el algoritmo diagnóstico fueron las más características de una meningitis bacteriana, la glucosa ( $< 45 \text{ mg/dl}$ ) y la presencia de leucocitos polimorfonucleares. Se consideró como positivo cualquier valor inferior al valor discriminante elegido para los parámetros cuantificables y la presencia de leucocitos polimorfonucleares en el caso del recuento leucocitario. De los 45 pacientes del grupo de otras enfermedades neurológicas, 41 presentaron sólo un criterio (incluidos los 4 casos de meningitis aséptica) y los 4 restantes presentaron concentraciones inferiores al valor discriminante de la proteína  $\beta$ -traza y la cistatina C (esclerosis tuberosa, neurocisticercosis y 2 hidrocefalias). Todas las meningitis bacterianas presentaron al menos 3 criterios (una de ellas presentó una proteína  $\beta$ -traza negativa con la cistatina C positiva), excepto un caso, que presentó sólo 2 criterios (la proteína  $\beta$ -traza y la cistatina C).

## Discusión

El diagnóstico temprano de una meningitis bacteriana es primordial, debido a las complicaciones que presenta, ya que en algunos casos sigue siendo letal. La sospecha de cualquier tipo de meningitis requiere un estudio exhaustivo del paciente que incluya la exploración clínica y los resultados del laboratorio<sup>1</sup>.

Se intentó estudiar la posible utilidad clínica de magnitudes biológicas como la concentración en líquido cefalorraquídeo de la proteína  $\beta$ -traza y la cistatina C, que complementen las disponibles de forma habitual.

El recuento celular y la fórmula leucocitaria con predominio de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos suponen el primer factor discriminante en una enfermedad infecciosa como la que centra este estudio. No obstante, en más del 10% de los casos, la infección bacteriana puede comenzar con un predominio linfocitario, mientras que las meningitis virales pueden aparecer con un predominio de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos<sup>13</sup>.

Los principales marcadores bioquímicos empleados en cualquier estudio sistemático del líquido cefalorraquídeo son la glucosa y la proteína; respecto a la medición de la glucosa, son numerosos los estudios que demuestran una disminución significativa de su concentración en casos de meningitis bacteriana, mientras que la concentración de proteína suele encontrarse elevada con respecto a un grupo control<sup>3</sup>. Estas 2 magnitudes sirven para diferenciar una meningitis bacteriana de otra entidad clínica neurológica y definen el grupo control. Se ha realizado la comparación de estas magnitudes entre el grupo control y el resto de los grupos, aunque resultara probable que se hallaran diferencias significativas al formar parte estas mismas magnitudes de la propia definición de los líquidos cefalorraquídeos del grupo control; con ello se quería objetivar que estos líquidos correspondían a diferentes poblaciones. También se han comparado los valores de estos componentes entre el grupo de meningitis bacteriana y el de diferentes enfermedades neurológicas.

Respecto a la enolasa específica neuronal, también se han encontrado diferencias significativas al comparar su concentración en el líquido cefalorraquídeo según la etiología de las meningitis. Se observa una mayor concentración de la enzima en meningitis virales<sup>14</sup>. En las meningitis bacterianas también es más alta que en otras enfermedades neurológicas, aunque esta concentración es inferior a la hallada en las meningitis virales<sup>15</sup>. En este trabajo, sin embargo, no se ha encontrado diferencias entre las concentraciones del grupo de pacientes con meningitis bacterianas respecto al grupo control, aunque el primero de ellos presenta concentraciones un poco más elevadas.

Respecto a la proteína C reactiva, ninguno de los grupos de pacientes presenta diferencias significativas frente al grupo control. Tal como sucedía para la enolasa específica neuronal, el grupo de pacientes con enfermedad meníngea presenta concentraciones un poco más elevadas. Aunque algunos estudios la dotan de una elevada sensibilidad, incluso de una capacidad para diferenciar entre las meningitis bacterianas y las virales<sup>16</sup>, no se han demostrado estas cualidades en trabajos a gran escala. Además, al tratarse de un reactante de fase aguda elevado en muchas situaciones clínicas, no presenta una alta especificidad, y algunos autores ponen de manifiesto la dificultad de usar esta prueba en pacientes con sospecha de meningitis<sup>4,16,17</sup>.

La adenosina deaminasa es un componente cuyo aumento en el líquido cefalorraquídeo puede sugerir la existencia de meningitis tuberculosa<sup>17-20</sup>. En este estudio no se ha hallado ningún caso de meningitis tuberculosa, por lo que tampoco se encuentran diferencias significativas respecto al grupo control.

Los 2 componentes que más llaman la atención son la proteína  $\beta$ -traza y la cistatina C, cuyas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo disminuyen en el grupo de pacientes con meningitis bacteriana, con una correlación entre ambas. Por esto, se considera que podrían ser buenos discriminadores de meningitis bacteriana.

En este trabajo se han encontrado concentraciones muy inferiores y estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) de la proteína  $\beta$ -traza en pacientes con meningitis bacteriana frente al grupo control, hecho ya descrito por otros autores<sup>21</sup>. Esto podría deberse al consumo de esta proteína por parte de las bacterias: al establecerse una interacción entre la proteína  $\beta$ -traza, las membranas celulares alteradas y el peptidoglicano bacteriano, se produciría una rápida clarificación de este complejo por parte de los fagocitos.

Respecto a la cistatina C, se ha descrito que su concentración en el líquido cefalorraquídeo es notablemente superior a la medida en el suero. Los estudios sobre su relación con las meningitis son prácticamente inexistentes en la literatura médica, pero en este trabajo se encuentran concentraciones sensiblemente más elevadas en el grupo control que en los pacientes con patología meníngea; además, esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ).

También se encuentran concentraciones más altas con diferencias significativas al comparar las medias de la cistatina C y la proteína  $\beta$ -traza de los pacientes incluidos en el grupo de enfermos neurológicos con el de meningitis bacterianas. El mecanismo por el que se produce esta disminución en pacientes con meningitis aún es desconocido, aunque podría tener relación con interacciones bacterianas, al ejercer su acción sobre éstas como inhibidor enzimático.

Al estudiar la sensibilidad y la especificidad de estas 2 magnitudes biológicas para diagnosticar la meningitis bacteriana, se pudo observar que la especificidad de la proteína  $\beta$ -traza es bastante buena, mejor que la de la cistatina C, con un valor predictivo negativo muy alto en ambas; por ello, ante concentraciones fisiológicas de la cistatina C y de la proteína  $\beta$ -traza, se podría descartar una meningitis bacteriana. En cuanto a la sensibilidad, la cistatina C y la proteína  $\beta$ -traza tienen valores muy altos, por lo que, ante concentraciones disminuidas de ambos componentes, se debería sospechar una meningitis bacteriana. Aunque la proteína  $\beta$ -traza tiene una sensibilidad parecida a la de la cistatina C, es más específica; por ello, frente a un caso de meningitis bacteriana con una concentración de proteína  $\beta$ -traza en el líquido cefalorraquídeo cercana al valor discriminante de 12 mg/dl, puede resultar útil medir también la cistatina C.

También se observa que los valores predictivos positivos de ambas magnitudes no son lo suficientemente altos, por lo que se ha intentado establecer un algoritmo diagnóstico para mejorar la probabilidad de diagnóstico de meningitis bacteriana en los casos que planteen duda con respecto al diagnóstico diferencial de meningitis aséptica y otros procesos neurológicos. En estos casos se ha podido observar que todas las meningitis bacterianas cumplían 3 de los 4 criterios, excepto uno en el que disminuyeron la cistatina C y la proteína  $\beta$ -traza (al igual que en 4 enfermedades del grupo de otras enfermedades neurológicas).

Aunque este estudio se ha realizado con un número escaso de pacientes diagnosticados de meningitis bacteriana, y a falta de estudiar más casos para confirmar los resultados, se puede afirmar que, ante un caso con las concentraciones de proteína  $\beta$ -traza y cistatina C dentro del intervalo de referencia, hay una alta probabilidad de éxito en el diagnóstico descartando una meningitis bacteriana; por el contrario, si el caso presenta una concentración disminuida de proteína  $\beta$ -traza o de cistatina C o cumple 3 criterios positivos del algoritmo, probablemente se trata de una meningitis bacteriana. El

diagnóstico diferencial más importante de la meningitis bacteriana debe establecerse principalmente entre procesos infecciosos como la meningoencefalitis viral (en concreto, la encefalitis producida por el virus del herpes simple) y entre los procesos no infecciosos del sistema nervioso central, como la hemorragia subaracnoidea<sup>1</sup>.

Este estudio compara un grupo de meningitis bacteriana aguda con un grupo de 45 casos donde había diferentes enfermedades neurológicas, entre ellas 4 meningitis asépticas y una hemorragia subaracnoidea; de él se concluye que la proteína  $\beta$ -traza y la cistatina C podrían ser de gran ayuda como prueba sistemática en los protocolos habituales para diferenciar las meningitis bacterianas de otros síndromes meníngeos.

## Bibliografía

- Roos KL, Tyler KL. Meningitis bacterinas y otras infecciones supurativas. En: Harrison. Principios de medicina interna. 15.<sup>a</sup> ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2002. p. 2880-92.
- Fernández FJ, Coperías JL, Cava F, Casas ML, Valverde JF, Delgado-Iribarren A, et al. Determinación de la concentración de lactato en líquido cefalorraquídeo: valor diagnóstico y pronóstico en meningitis bacteriana. Química Clínica. 2005;24:448-53.
- Henry JB. El laboratorio en el diagnóstico clínico. 20.<sup>a</sup> ed. Madrid: Marban; 2005. p. 403-24.
- Abramsom JS, Hampton KD, Babu S, Wasilauskas BL, Marcon MJ. The use of C-reactive protein from cerebrospinal fluid for differentiating meningitis from other central nervous system disease. J Inf Dis. 1985;151:854-8.
- Sarli L, Téllez E, Taverner D, Knoblauch H. Aseptic meningitis with elevated adenosine deaminase (ADA) alter interruption of antiretroviral treatment. Enferm Infect Microbiol Clin. 2006;24:138-9.
- Kaiser R, Dorries R, Martín F, Fuhrmeister U, Leonhardt KF, Ter Meulen V. Intrathecal synthesis of virus-specific oligoclonal antibodies in patients with enterovirus infection of the central nervous system. J Neurol. 1989;236:395-9.
- Lima JE, Takayanagui OM, Garcia LV, Leite JP. Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders. Braz J Med Biol Res. 2004;37:19-26.
- Tumanian H, Nau R, Felgenhauer K. Beta-trace protein in cerebrospinal fluid: a blood-CSF barrier-related evaluation in neurological diseases. Ann Neurol. 1998;44:882-9.
- Felgenhauer K, Schadlich HJ, Nekic M.  $\mu$ -trace protein as marker for cerebrospinal fluid fistula. Klin Wochenschr. 1987;65:764-8.
- Thomas L, Huber AR. Renal function estimation of glomerular filtration rate. Clin Chem Lab Med. 2006;44:1295-302.
- Martínez Bru C, Llopart Alabern I. Recomendaciones para el estudio de la proteína en líquido cefalorraquídeo. Química Clínica. 2002;21:83-90.
- Thompson EJ, Keir B. Laboratory investigation of cerebrospinal fluid. Ann Clin Biochem. 1990;27:425-35.
- Seehusen DA, Reeves MM, Forman DA. Cerebrospinal fluid analysis. Am Fam Physician. 2003;68:1103-8.
- Rodríguez Núñez A, Cid E, Rodríguez García J, Camina F, Rodríguez-Segade S, Castro-Gago M. Neuron-specific enolase, nucleotides, nucleosides, purine bases, oxypurines and uric acid concentrations in cerebrospinal fluid of children with meningitis. Brain Dev. 2003;25:102-6.
- Inoue S, Takahashi H, Kaneko K. The fluctuations of neuron-specific enolase (NSE) levels of cerebrospinal fluid during bacterial meningitis: the relationship between the fluctuations of NSE levels and neurological complications or outcome. Acta Paediatr Jpn. 1994;36:485-8.
- Diculecu D, Apetrei C, Iancu LS, Bosnea D. The role of C-reactive protein (CRP) determination in the early diagnosis of infections with opportunistic microorganisms in HIV-infected children. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 1995;99:139-43.
- Mishra OP, Loiwal V, Ali Z, Nath G, Chandra L, Das BK. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity and C-reactive protein in tuberculous and partially treated bacterial meningitis. Indian Pediatr. 1995;32:886-9.
- Rohani MY, Cheong YM, Rani JM. The use of adenosine deaminase activity as a biochemical marker for the diagnosis of tuberculous meningitis. Malays J Pathol. 1995;17:67-71.
- Choi SH, Kim YS, Bae IG, Chung JW, Lee MS, Kang JM, et al. The possible role of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous meningitis in adults. Clin Neurol Neurosurg. 2002;104:10-5.
- Jakka S, Veena S, Rao AR, Eisenhut M. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase levels and adverse neurological outcome in pediatric tuberculous meningitis. Infection. 2005;33:264-6.
- Dorta-Contreras AJ, Reiber H, Agüero-Valdés E, Interian-Morales MT, Mechulam-Cohen A, Noris-García E. Proteína beta traza en líquido cefalorraquídeo y suero en meningoencefalitis. Rev Neurol. 1998;26:386-8.